

1. 研究目的

ウイルス性脱髄を引き起こすカルジオウイルスおよび HTLV-I について、それぞれのウイルスがどのようにして脱髄を引き起こすかを解析し、さらに新規創薬ターゲットの開発を目指す。

2. 研究方法

ウイルス性脱髄の発症には、ウイルス持続感染が不可欠である。そこで、マウスカルジオウイルス (Theiler ウイルス、TV) およびヒトカルジオウイルス (Saffold ウイルス、SAFV) の持続感染機序を明らかにするために、

1. TV 持続感染細胞のアポトーシス制御機序について、ウイルス蛋白発現系を用いて解析した。
2. また、TV 持続感染細胞におけるサイトカイン・ケモカインのプロファイリングを行った。
3. さらに、神経疾患患者髄液を対象として Nested RT-PCR 法により SAFV 持続感染の有無をスクリーニングした。

また HTLV-1 持続感染によって引き起こされる HAM における HAM 発症関連遺伝子を網羅的に探索するために

4. メタロチオネインプロモーターの下流に Tax 遺伝子を導入したヒト白血病細胞株 Jurkat 由来の stable transformant である JPX9 細胞を用いて、培地への CdCl₂ 添加により Tax を発現誘導し、その前後で変動する遺伝子群をマイクロアレイ解析した。

(倫理面への配慮) 本研究は関連各施設の倫理委員会の承諾を得た後に施行した。十分な説明と同意のもと、書面による研究協力承諾書が得られた被験者から採集した検体のみを用い、すべてコード化された番号を割り振り、匿名化状態で取り扱われた。

3. 研究結果および考察

1. TV 持続感染細胞において、ウイルスの産生するウイルス非構成蛋白 L は、細胞の IFN 産生を抑制することで、免疫応答を回避していることが示されたが、一方で、アポトーシス誘導能を併せ持ち、細胞死に伴うウイルス排除を引き起こすことも示された。しかし、もう一つのウイルス非構成蛋白 L* が、この L 蛋白誘導アポトーシスを抑制することで、細胞死に伴うウイルス排除を巧みに回避していることが明らかとなった。

2. また、TV 持続感染細胞では、IFN 産生を完全には阻害せずに、ウイルスの爆発的な増加を抑制することで、持続感染のバランスが維持されていることも示された。さらに、持続感染細胞は、BLC などの T 細胞を活性化させる因子を恒常的に分泌していることも明らかとなった。

3. 神経疾患患者髄液を対象として行った Nested RT-PCR 法では、TMEV と同種のヒトカルジオウイルスとして初めて分離された SAFV は検出されなかった。検体数が少数であったことから、SAFV と神経疾患の関連を結論付けるには、被験検体の選定基準を再設定 (細胞含有髄液および小児検体の追加) し、引き続きより多くのスクリーニングを実施する必要がある。

4. Tax によって発現誘導される標的遺伝子として Bcl-3 と OX40 を同定した。HTLV-1 感染 T 細胞株では Bcl-3 が恒常的に高発現しており、Tax による転写活性化と PI3K-Akt シグナル伝達系活性化による分解抑制という 2 つの分子機構によって維持されていた。Tax は Bcl-3 蛋白と細胞内で直接結合しており、shRNA により Bcl-3 発現を抑制することで HTLV-1 感染 T 細胞株の増殖は著明に抑制された。OX40 は HTLV-1 非感染 T 細胞株と比較して感染 T 細胞株において

mRNA・蛋白ともに高発現していた。HAM 患者 PBMC に OX40 の発現は認められなかったが、剖検脊髄の病変局所浸潤細胞に強発現していた。HAM 患者の PBMC を短時間培養して Tax 蛋白を発現誘導すると OX40 は Tax 陽性細胞特異的に発現したが、この培養系に自家製抗 OX40 モノクローナル抗体を添加するとコントロール抗体と比較して有意に Tax 陽性細胞が減少した。

4. 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

本研究は、ウイルスの持続感染を制御する機序を明らかにしたものであり、また、ウイルス持続感染細胞が発現する自己免疫活性化シグナルとしての重要な候補因子群を提示するものである。これらの成果は、ウイルス性脱髄の詳細な病態メカニズム解明に重要な情報を提供し、創薬ターゲットの可能性を示唆する成果である。また、新たに発見されたヒトカルジオウイルスと神経疾患の疫学的な関連性調査は、原因未知である各種神経疾患の更なる解析のために、世界的に見ても不可欠なテーマであると考えられる。

また Tax によって発現誘導される標的遺伝子として Bcl-3 と OX40 を同定した。さらに両者の HTLV-1 感染細胞における生理的意義を解析し、Bcl-3 蛋白分解が抑制され強発現することを発見し、Bcl-3 を分子標的とした T 細胞増殖抑制の可能性、抗 OX40 抗体による HAM 治療の可能性を提示した。

5. 今後の展望

本研究課題の発展的継続は、ウイルス性脱髄の病態メカニズムの全貌解明に不可欠であると考えられ、新薬開発を前提とした分子標的探索に重要な情報をもたらすものと期待される。

6. 結論

マウスカルジオウイルス持続感染機序および持続感染細胞が発現する自己免疫活性化シグナルの一部が明らかになった。本成果は、ウイルス性脱髄の全容解明のための重要な情報であり、新たな創薬ターゲットとしての可能性を示唆するものである。より詳細な解析によるエビデンスの集積とヒトカルジオウイルスの神経疾患への関連を明らかにすることが今後の課題であると考えられる。

さらに HAM においては新規分子標的 (Bcl-3) および新規抗体医薬候補 (抗 OX40 抗体) を発見した。

7. 研究発表

(1) 国内

口頭発表	(40) 件
原著論文による発表	(0) 件
それ以外 (レビュー等) による発表	(2) 件

そのうち主なもの

発表論文

1. 大原義朗: 最近話題のウイルス感染症. 日内会誌 99: 157-161, 2010.
2. 大原義朗: 感染症と自己免疫性神経疾患: 診断と治療 update. Bio Clin 24: 787-791, 2009.

学会発表

1. 姫田敏樹, 大桑孝子, 村木 靖, 大原義朗: タイラーウイルス持続感染マクロファージにおける特異的なサイトカイン産生の変化. 第 22 回日本神経免疫学会学術集会, 東京, 2010.
2. 姫田敏樹, 大桑孝子, 村木 靖, 大原義朗: タイラーウイルス抗アポトーシス蛋白 L* のミトコンドリア移行. 第 58 回日本ウイルス学会, 徳島, 2010.
3. 大桑孝子, 谷浦直子, 齊藤峰輝, 斎藤孔良, 大原義朗: ウイルス性脱髄におけるアポトーシスの果たす役割. 第 21 回日本神経免疫学会学

術集会, 大阪, 2009.

4. 大原義朗, 大桑孝子, 谷浦直子, 齊藤峰輝, 斎藤孔良: ウイルス性脱髄におけるアポトーシスの役割-第2報-. 第50回日本神経学会総会, 仙台, 2009.
5. 谷浦直子, 齊藤峰輝, 大桑孝子, 斎藤孔良, 大原義朗: タイラーウイルス両亜群非構成蛋白Lの細胞内局在の解析. 第20回日本神経免疫学会学術集会, 新潟, 2008.

(2) 海外

口頭発表 (7) 件
原著論文による発表 (11) 件
それ以外 (レビュー等) による発表 (0) 件

そのうち主なもの

発表論文

1. T.Himeda, T.Okuwa, Y.Muraki, Y.Ohara: Cytokine/chemokine profile in J774 macrophage cells persistently infected with DA strain of Theiler's murine encephalomyelitis virus (TMEV). *J Neurovirol* 16: 219-229, 2010.
 2. K.Saito, M.Saito, N.Taniura, T.Okuwa, Y.Ohara: Activation of the PI3K-Akt pathway by human T cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) oncoprotein Tax increases Bcl3 expression, which is associated with enhanced growth of HTLV-1-infected T cells. *Virology* 403: 173-180, 2010.
 3. N.Taniura, M.Saito, T.Okuwa, K.Saito, Y.Ohara: Different subcellular localization of Theiler's murine encephalomyelitis virus leader proteins of GDVII and DA strains in BHK-21 cells. *J Virol* 83: 6624-6630, 2009.
 4. M.Saito, K.Usuku, K.Arimura, S.Izumo, M.Osame, Y.Ohara: Increased frequency of CD4⁺T cells expressing fractalkine receptor CX3CR1 in patients with HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP), but its AIDS susceptible polymorphisms are not associated with the disease. *J Neurol Sci* 266: 13-19, 2008.
- 学会発表
1. T.Himeda, M.Nojiri, T.Okuwa, Y.Muraki, Y.Ohara: Mitochondrial targeting of anti-apoptotic protein L* of Theiler's murine encephalomyelitis virus (TMEV). *Europic 2010, St Andrews, 2010.*
 2. Y.Ohara, T.Himeda, T.Okuwa, Y.Muraki: The profile of cytokine expression involved with virus persistence and virus-induced demyelination. *10th International Congress of Neuroimmunology, Barcelona, 2010.*
 3. Y.Ohara, T.Okuwa, N.Taniura, M.Saito, K.Saito, RP.Roos: L* protein of Theiler's murine encephalomyelitis virus (TMEV) inhibits apoptosis induced by leader (L) protein in BHK-21 cells. *Neuroscience 2009, Chicago, 2009.*
 4. Y.Ohara, N.Taniura, T.Okuwa, M.Saito, K.Saitou: A binding partner of L protein of Theiler's murine encephalomyelitis virus (TMEV) and its potential role in virus persistence. *American Academy of Neurology 60th Annual Meeting, Chicago, 2008.*
 5. N.Taniura, T.Okuwa, M.Saito, K.Saitou, Y.Ohara: Different subcellular localization of neurovirulent strain GDVII and persistent strain DA of Theiler's murine encephalomyelitis virus leader protein. *Europic 2008, Barcelona, 2008.*
8. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)
- (1) 特許取得
なし
 - (2) 実用新案登録
なし
 - (3) その他
なし

平成 20 年度～22 年度（総合）研究分担報告書

Guillain-Barre 症候群 (GBS) 等に関する研究および免疫性神経疾患の医療費に関する研究

分担研究者 荻野美恵子¹⁾

研究要旨

GBS において抗ガングリオシド抗体の意義についての研究を継続した。抗ガングリオシド抗体は発症時の診断には有用だが、予後を含めた病状経過の指標としては有用性は低いことが分かった。また、先行感染としてのインフルエンザウイルスおよびワクチンについて証明は困難であった。神経免疫疾患は高額治療を長期間必要とするため、現在の特定疾患制度のように一般障害者やがんとは異なる対応が必要である。

研究協力者 入江幸子¹⁾、金澤直美¹⁾、荻野裕²⁾、佐東麻弓¹⁾、浦野義章¹⁾、内野彰子¹⁾、宮川沙織¹⁾、濱田潤一¹⁾、坂井文彦³⁾、望月秀樹¹⁾

1) 北里大学医学部神経内科学、2) 東芝林間病院神経内科、3) 埼玉精神神経センター 埼玉国際頭痛センター

Guillain-Barre 症候群 (GBS) 等に関する研究

(平成 20 年度) 抗ガングリオシド抗体陽性急性炎症性ニューロパチーにおける抗体の長期経過

A. 研究目的

抗ガングリオシド抗体は GBS および Fisher 症候群 (FS) を含む急性炎症性多発ニューロパチー (AIP) の発症に関与すると考えられており、急性期の解析は多く行われているが、長期経過をみた報告は少ない。抗体陰性化の時期と病状や免疫学治療の有無との関連を検討した。

B. 研究方法

抗 GM1 抗体、抗 GQ1b 抗体測定を 1 カ月以上の間隔で 2 回以上施行した GBS31 例、FS28

例を対象とし、陰性化例と陽性持続例の症状、治療内容について検討した。

C. 研究結果

半年以内陰性化例と半年以上持続陽性例の初期の抗体価、重症度、治療内容に有意な差はなかった。長期間陽性例では有意差はなかったが、初期の抗体価が高い例が多かった。抗体が陰性化しても 19 例で症状がみられ、陽性でも 5 例で症状がみられなかった。FS では、抗 GQ1b 抗体半年以内陰性化 9 例のうち 6 例が血漿交換、免疫吸着、IVIg のうちいずれかの免疫学的治療を受けていたが、半年後も陽性であった 5 例では 1 例のみであった。

D. 考察

抗体の陰性化は 1 ヶ月後以降半年以内が多かった。長期間陽性例でも重症度や治療内容に有意な差はみられず AIP における抗ガングリオシド抗体の存在は診断の指標として有用であるが、重症度や予後を含めた病状経過の指標としては有用性が低い。

(平成 21 年度) インフルエンザウイルス感染と GBS

A. 研究目的

新型インフルエンザウイルス (InfV) 感染の流行にあたり、InfV 感染と GBS につき検証した。InfV 感染は GBS の呼吸器系先行感染として有力であるが直接的な証明は困難である。また、インフルエンザワクチン接種と GBS も関連性についても諸説ある。

B. 研究方法

当院の GBS 自験例において InfV に対する抗体を検索した。

C. 研究結果

古い検体での測定のため、限界があるが InfV に対する抗体が高力価のものはない。

D. 考察

今後アジュバンド入りワクチンが用いられたときにどの程度 GBS が発症するか検証する必要がある。

【文献】

1) Irie S, et al. Detection of Serum Anti-ganglioside Antibodies by Latex Agglutination Assay in Guillain-Barré Syndrome: Comparison with ELISA. Internal Medicine 42, 490, 2003

(平成 22 年度) GBS の予後の変遷 最近の予後はどうなっているのか

A. 研究目的

GBS に対する治療として、治療介入の早い IVIg 療法が第 1 選択とされることが重症度や予後にどのような影響を与えているかを検討した。

B. 研究方法

平成 17 年 10 月から 5 年間に当大学に入院した GBS36 例につき解析した。

C. 研究結果

症状固定時 FG は有意差がなかったが、回復開始日、発症 1 ヶ月後の FG は、全国・当院 PP 群より、当院 IVIg 群が有意に速く改善を認めていた。入院日数も、当院 IVIg 群が有意に短かった。

D. 考察

顔面神経麻痺・球麻痺・自律神経症状が初診時からある場合には、重症化する可能性があり十分な治療介入が必要である。早期治療開始がピークの重症度もおさえ、回復も早くなっており、結果的に機能予後が改善し、QOL 向上に寄与していた。

免疫性神経疾患における医療費の問題をめぐって

A. 研究目的

神経免疫領域の疾患は高額な免疫学的治療を継続して必要とする疾患が多い。医療費が潤沢ではない中で、神経免疫疾患に対する医療費がどのような状況であるかを認識することは重要である。

B. 研究方法

全国の保険者データを解析した。

C. 研究結果

特定疾患治療研究事業対象 45 疾患において、多発性硬化症 (MS) や重症筋無力症 (MG) は上位の疾患となっており、発症から 30 年以上の経過年数の方も医療費は大きくかわらなかった。

D. 考察

長期間高額な医療費の負担を余儀なくされる難病には、特段の対応が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 荻野美恵子: M 蛋白に伴うニューロパチー
神経疾患・診療ガイドラインー最新の診療指
針ー 鈴木則宏編 総合医学社 2009(5)
東京 P222-224
- 2) 荻野美恵子: 神経難病疾患の医療費構造解
析の問題点. Annual Review 神経 2010 中
外医学社 鈴木則宏他編 2010(1)東京
P65-70

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

予定なし

2. 実用新案登録

予定なし

3. その他

重症筋無力症患者胸腺におけるハッサル小体の役割

研究分担者：所属施設 徳島大学病院神経内科

氏名：梶 龍児

1. 研究目的

重症筋無力症 (Myasthenia Gravis, MG) 患者の胸腺内では、自己のアセチルコリン受容体様構造に反応する T 細胞の排除や制御の確立に問題があると考えられているが、その病態は不明である。ハッサル小体はヒトの胸腺髄質にある構造物でだが、その役割については知られていない。我々はヒト胸腺において、ハッサル小体が MG の病態にどのように関与しているか検討を行う。

2. 研究方法

当施設および他施設にて胸腺摘出術を施行された MG 非合併 23 例 (小児胸腺、成人正常胸腺、成人胸腺腫) と MG 合併 27 例 (正常胸腺、過形成、胸腺腫) を対象とした。これらの胸腺から得た凍結組織切片について、HE 染色を行い、ハッサル小体の大きさと数を計測し画像的に定量化を行った。次に免疫染色 (TSLP/Foxp3、CD19/CD38) の後、共焦点レーザー顕微鏡にて観察を行った。また胸腺組織よりリアルタイム PCR を行い、TSLP、CCL19、CCL21 の発現量を確認した。

(倫理面への配慮) 徳島大学病院臨床研究倫理審査委員会において、本研究 (『重症筋無力症患者胸腺の免疫学的検討』) の承認を取得している。

3. 研究結果および考察

① ヒト胸腺の髄質内のハッサル小体は新生児では多くみられるが、年齢とと

もに減少する傾向にあった。過形成胸腺では他のグループと比べ、有意にハッサル小体が大きかった。

- ② ハッサル小体の胸腺上皮細胞に一致して TSLP の発現を認めた。
- ③ 過形成胸腺において CCL21 の発現が増加していた。
- ④ TSLP は新生児胸腺で発現が最も低い、各グループ間での差異は認められなかった。

以上のことより過形成胸腺ではハッサル小体が巨大化しており、胚中心の形成に何らかの役割を果たしている可能性がある。

4. 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

ハッサル小体の役割は未知で、マウスには存在しないことより、ヒト胸腺における組織化学・分子生物学的検討ははじめての試みである。また今回のハッサル小体の解析により、その異常が病態形成に深く関わっていることが判明した場合には、それを治療の標的にできる可能性がある。

5. 今後の展望

さらにハッサル小体の分子マーカーの検索をすすめつつ、適時国内のみならず国際学会で発表を行っていく。

6. 結論

過形成胸腺ではハッサル小体が巨大化しており、その数も増加していた。

7. 研究発表

1) 国内

- ポスター発表 (2) 件
- 口頭発表 (1) 件
- 原著論文による発表 (1) 件
- それ以外 (レビュー等) による発表 (0) 件

そのうち主なもの

論文発表

1. 松井尚子：神経免疫の特徴 Clinical Neuroscience 2010;28:142-145..

学会発表

1. 三ツ井貴夫：重症筋無力症患者胸腺における制御性 T 細胞と Th17 細胞の解析. 第 50 回日本神経学会 第 8 回重症筋無力症治療フォーラム, 仙台, 2009
2. 松井尚子：重症筋無力症患者における制御性 T 細胞と胸腺 IL-17 の解析 第 21 回日本神経免疫学会学術集会, 大阪 2009
3. 松井尚子：重症筋無力症患者胸腺における制御性 T 細胞と Th17 細胞の解析 第 20 回日本神経免疫学会新潟, 2008

2) 海外

- ポスター発表 (3) 件
- 口頭発表 (0) 件
- 原著論文による発表 (3) 件
- それ以外 (レビュー等) による発表 (0) 件

そのうち主なもの

論文発表

1. Kaji R, Matsui N, Nakane S, Takahama Y Undiminished regulatory T cells in The Thymus of Myasthenia Gravis Patients. Neurology 2010;75:1121
2. Matsui N, Nakane S, Saito F, Ohigashi I, Nakagawa Y, Kurobe H, Takizawa H, Mitsui T, Kondo K, Kitagawa T, Takahama Y, Kaji R. Undiminished regulatory T cells in The Thymus of Myasthenia Gravis Patients Neurology 2010;74:816-820.

3. Matsui N, Nakane S, Nakagawa Y, Kondo K, Mitsui T, Matsumoto T, Arisawa K, Kaji R. Increasing incidence of elderly-onset patients with myasthenia gravis in a local area of Japan. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 2009;80:1168-1171.

学会発表

1. Naoko Matsui, Shunya Nakane, Yousuke Takahama. Undiminished Regulatory T cells in the Thymus of Myasthenia Gravis Patients. 14th International Congress of Immunology Kobe, Japan, 2010
2. Naoko Matsui, Nakane Shunya, Mitsui Takao, Takahama Yousuke, Kaji Ryuji. Undiminished regulatory T cells Detectable in The Thymus of Myasthenia Gravis. 61st annual meeting of the American Academy of Neurology. Seattle, Washington, USA, 2009
3. Naoko Matsui, Nakane Shunya, Mitsui Takao, Kondo Kazuya, Takahama Yousuke, Kaji Ryuji. Elevated detection of IL-17 in the thymus of myasthenia gravis. 9th International Congress of Neuroimmunology Fort Worth, Texas, USA, 2008

8. 知的所有権の出願・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

多巣性運動ニューロパチー (MMN) の全国疫学調査

研究分担者：所属施設 徳島大学病院神経内科

氏名 梶 龍児

1. 研究目的 多巣性運動ニューロパチー (MMN) の疫学調査を筋萎縮性側索硬化症 (ALS) と比較することにより行い、MMN 患者の現況把握と診断基準の妥当性の検証を行う。

2. 研究方法

1 次調査として免疫性神経疾患の班員の施設に 2005 年 1 月から 2009 年 12 月までに MMN と ALS、非典型的運動ニューロン疾患と診断した症例数の調査を行った。1 次調査の回答の得られた 19 施設に 2 次調査を行った。MMN の診断基準としては EFNS/PNS のガイドラインをワーキンググループで改訂した案 (表 1) を使用し、ALS の診断基準としては改訂 El Escorial と臨床経過を用いた。非典型的運動ニューロン疾患とは診断に苦慮し、免疫グロブリン大量静注療法に反応しないが、症状の進行がない運動ニューロン疾患とした。

2 次調査をもとに ALS と対比した MMN の発症率、MMN の臨床的特徴 (ALS と対比した発症年齢、男女比、診断基準に照らし合わせた臨床像、抗ガングリオシド抗体の陽性率、IVIg の有効率等) を検証した。

(倫理面への配慮)

徳島大学病院臨床研究倫理審査委員会において、本研究 (『多巣性運動ニューロパチーの実態調査ならびに末梢神経に対する自己抗体の検索』) の承認を取得している。

3. 研究結果および考察

MMN と ALS の対比 (2 次調査の全 19 施設より)

	MMN	ALS
総数(人)	48	1052
男：女	2.4：1	1.25：1
平均年齢(歳)	42.8	61.9
罹患年齢(歳)	16-74	18-91

○MMN の発症年齢分布は 40 歳代が最も多く、ALS は 60 歳代であった。MMN の方が若年発症の傾向にあった。

○MMN の発症率 (2005 年-2009 年に発症した例に限る) $23 : 821 = 1 : 35.7$ は ALS の 2.8% であった。

○徳島県での MMN の発症率は ALS の 10.1% であり、地域差が見られた。

MMN2 次集計全 48 例

診断基準(表 1)の主要項目	割合
(1)慢性進行性非対称性の筋脱力	93.8%
(2)多覚的感覚障害なし	95.8%
(3)バビンスキー徴候陰性	95.8%
(4)脳神経障害なし	100%
(5)電気生理学的にて局所性脱髄所見	81.3%

○IVIg の有効率は 75% であった。

○抗ガングリオシド抗体の陽性率は 42.1% であり、抗ガングリオシド抗体陽性例の方が IVIg が有効な傾向にあった。

MMN の発症率には地域差があり、2 次調査にて電気生理学的に局所性脱髄所見を認めた MMN

は 83.1%とその他の診断基準の主要項目よりも低率あることから、未診断の MMN 症例の存在が疑われた。

4. 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

世界的に MMN の本格的な疫学調査はなく、今回の疫学調査ははじめてのころみとなる。今後国際学会にて発表を行い、主要なジャーナルに報告する予定である。

5. 今後の展望

MMN の診断率を上げるために、magnetic fatigue test 等による脱髄所見の証明法の工

多巣性運動ニューロパチー診断基準 (表1)

主要項目

- (1) 慢性進行性 (通常6カ月以上) 非対称性の筋脱力・萎縮があり、その少なくとも一部が2本以上の末梢神経または根支配で説明できる
- (2) 他覚的感覚障害を認めない
- (3) バビンスキー徴候を認めない
- (4) 脳神経障害を認めない**
- (5) 電気生理検査で局所性伝導ブロックまたは局所性脱髄を示唆する所見を認める*

補助項目

- (6) 経過中、少なくとも一時期に筋線維束攣縮または自覚的な筋攣縮を認める
- (7) 下肢よりも上肢に症状が強い
- (8) 腱反射は罹患肢で低下する***
- (9) 抗GM1-IgM抗体価の上昇を認め、M蛋白を認めない
- (10) 脳脊髄液で著明な蛋白上昇は認めず(蛋白<100mg/dl)、細胞数は正常
- (11) 画像所見・治療反応性****

診断:

- (1)から(5)のすべてを満たす。(6)~(11)を満たす場合にはより確実である。

夫が必要である。今後国際的にも認識する予定である。

6. 結論

(1) MMN の発生率は ALS の 2.8-10.1%と推測されたが、地域により発生率の差があることから、未診断の MMN 症例があると考えられた。

(2) 抗ガングリオシド抗体陽性例は IVIg が有効な傾向にあった。

(3) MMN の診断基準は妥当と思われた。

*活動依存性伝導ブロックやF波の非対称性異常を含む

**半側の舌下神経障害の報告はあり

***まれに亢進する場合もある

****画像上、神経根の肥厚やガドリニウム造影効果を認める。免疫グロブリン大量静注療法後の臨床的に改善のあるものを治療反応性とする。

7. 研究発表

1) 国内

- ポスター発表 (0) 件
口頭発表 (2) 件
原著論文による発表 (2) 件
それ以外 (レビュー等) による発表 (0) 件

そのうち主なもの

論文発表

1. 宮城愛、梶龍児：多巣性運動ニューロパチー (MMN) と CIDP の異同 神経内科 2010;72:290-292.
2. 梶龍児：多巣性運動ニューロパチーの診断・病態と治療最前線 Neuroimmunology 2009;17:201-205.

学会発表

1. 梶龍児、野寺裕之：多巣性運動ニューロパチーの電気生理：ALS との鑑別を中心として 第 21 回日本神経免疫学会シンポジウム, 大阪, 2009
2. 自律神経系に対する自己抗体を認めた acute pandysautonomia (APD) の 2 例 第 20 回日本神経免疫学会新潟, 2008

2) 海外

- ポスター発表 (1) 件
口頭発表 (0) 件
原著論文による発表 (2) 件
それ以外 (レビュー等) による発表 (0) 件

そのうち主なもの

論文発表

1. Matsui N, Mitsui T, Ohshima Y, Yokoi K, Kunishige M, Yagi F, Vernino S, Matsumoto T, Kaji R. Anti-neuronal antibodies in acute pandysautonomia. Internal Medicine 2009;48:1-20.
2. Kaji R. Diagnosis and treatment of multifocal motor neuropathy. Curr Treat Options Neurol 2008;10:103-107.

学会発表

1. Ai Miyashiro, Naoko Matsui, Shimatani Yoshimitsu, Satoshi Kuwabara, Masayuki Baba,

Tetsuo Komori Masahiro Sonoo Takahiro Mezaki, Jun Kawamata, Takefumi Hitomi, Nobuo Kohara, Kimiyoshi Arimura, Yuishin Izumi Susumu Kusunoki, Ryuji Kaji. Are multifocal motor neuropathy patients underdiagnosed? 10th International Congress of Neuroimmunology Barcelona, Spain, 2010

8. 知的所有権の出願・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

分担研究者：所属施設 山口大学医学部神経内科

氏 名 神田 隆

1. 研究目的

視神経脊髄炎 (Neuromyelitis optica, NMO)では患者血清中に抗アクアポリン 4 (AQP4)抗体が存在し、血液脳関門 (blood-brain barrier: BBB)の破綻を介して中枢神経内へ侵入した同抗体によるアストロサイトの傷害が病因の中核をなすものと考えられている。しかし、本症での BBB の破綻機序については明快な解答が得られていない。本研究では(1)NMO 患者血清が実際にバリアー機能を破綻させているか否かを検証し、続いて(2)患者血清中に含まれている VEGF, IL-17 などのサイトカインがバリアー破綻に関与しているか、(3)NMO 患者血清中に BBB 構成内皮細胞に対する自己抗体が存在するか、(4)BBB 構成内皮細胞が蛋白レベルで AQP4 を発現しているか、(5)患者血清と補体を脳微小血管内皮細胞に作用させることで補体介在性の内皮細胞死が惹起されうるか、(6)血清中に含まれる抗 AQP4 抗体が BBB 機能の破綻に関与しているのか、(7)NMO 患者血清が BBB 破綻をきたす分子メカニズム、の 7 点につき、我々の樹立したヒト脳由来微小血管内皮細胞株 (TY10)を用いた検討を行った。さらに NMO 発症に関与する病原因子を同定することを目的に、多数の先行感染因子の可能性につき血清学的に検索した。

2. 研究方法

当院で抗 AQP4 抗体陽性を確認した急性期 NMO 14 例、急性期通常型多発性硬化症 (C-MS) 7 例、ならびに正常コントロールとして健常成人 12 例の血清を用いた。(実験 1)ヒト脳由来微小血管内皮細胞 (TY10)に NMO 患者血清、C-MS 患者血清、ならびに正常コントロール血清を作用させ TY10 の tight junction 関連分子 (claudin-5, occludin)の発現の変化を western blot 法を用い比較解析した。(実験 2)VEGF, TGF- β , IL-6, IL-17, TNF- α , IFN- γ に対する中和抗体を NMO 患者血清に併せて TY10 に作用させ tight junction 関連分子 (claudin-5, occludin)の発現の変化を real time PCR 法で解析した。(実験 3)NMO 患者血清中ならびに C-MS 患者血清中にヒト脳微小血管内皮に反応する自己抗体、すなわち抗脳微小血管内皮細胞抗体が存在するかを証明するために、TY10 より抽出した蛋白を電気泳動しウェスタンブロット法を用い患者血清を反応させ解析した。(実験 4)TY10 に AQP4 が発現しているかを western blot 法で確認した。(実験 5)TY10 に NMO 血清と補体を作用させ補体介在性の内皮細胞死が生じるかを検討した。(実験 6)AQP4 を高発現させたアストロサイト株に NMO 血清を作用させ、抗 AQP4 抗体価を低下させた血清と低下の無い血清の 2 つを用意した。それ

らを TY10 に作用させることで抗 AQP4 抗体が BBB 機能に及ぼす影響を検討した。(実験 7) 抗 VEGF 中和抗体を NMO 患者血清に併せて TY10 に作用させ、claudin-5 の発現の変化を Western blot 法で解析した。次に NMO 患者血清中に含まれる VEGF が健常人や C-MS 患者と比較し高値であるかを ELISA 法にて検討した。さらに、NMO 患者血清を TY10 に作用させ、内皮細胞が産生する VEGF が増加するかを Western blot 法で検討した。

先行感染因子については、抗 AQP4 抗体陽性の NMO、脊髄炎、視神経炎症例を NMO 群（19 例：うち初発・再発急性期の血清採取は 15 例）として用い、計 24 種の病原体に対する血中抗体・抗原を測定した。

（倫理面への配慮）

血清の採取に当たり、山口大学医学部倫理委員会による承認を得た後研究への協力を文書で説明し同意を得た。個人が特定できないようにサンプルの匿名化に配慮し、プライバシーの保護に万全を尽くした。

3. 研究結果および考察

（実験 1）健常成人と C-MS 患者血清を用いた培養では TY09 の claudin-5, occludin の発現に有意な変化が無かったが、NMO 患者血清を用いた培養では claudin-5, occludin の発現が低下した。（実験 2）NMO 患者例で患者血清に抗 VEGF 中和抗体および抗 IL-17 中和抗体を作用させると claudin-5, occludin の発現増加が確認された。NMO 患者血清に含まれる VEGF, IL-17 が tight junction の破綻に関与している可能性が考えられた。（実験 3）NMO 患者血清 10 例で健常成人では検

出されない抗脳微小血管内皮細胞抗体が検出された。（実験 4）TY10 は AQP4 を発現していた。（実験 5）NMO 血清と補体を併せて作用させても、補体介在性の内皮細胞死は生じなかった。（実験 6）NMO 血清中の抗 AQP4 抗体価を低下させた血清を TY10 に作用させても、抗 AQP4 抗体価の低下がない血清を作用させたものと比較し、BBB 機能の破綻の程度に差が無かった。（実験 7）抗 VEGF 中和抗体を NMO 血清に併せて作用させると claudin-5 の発現が増加し、NMO 血清中に含まれる VEGF が BBB 破綻に関与していることが明らかとなった。NMO 患者血清中に含まれる VEGF 値は、健常人や C-MS 患者と比較し有意な差はなかった。NMO 血清を内皮細胞に作用させると、内皮細胞から産生される VEGF の発現が増加した。

NMO 患者血清が tight junction 関連分子の発現を低下させていることより、NMO 患者血清中の何らかの因子が BBB のバリアー機能を低下させていることが明らかとなった。また、NMO 患者血清にはヒト脳微小血管内皮細胞の蛋白に反応する自己抗体、すなわち抗脳微小血管内皮細胞抗体が存在することが明らかとなった。一方、BBB 構成内皮細胞がアクアポリン 4 を発現していることより、NMO 血清中に含まれる抗 AQP4 抗体が BBB 機能を破綻させている可能性を想定した。しかし、NMO 血清を内皮細胞に作用させても補体介在性の内皮細胞死は引き起こされず、NMO 血清中の抗 AQP4 抗体価を低下させても BBB 機能の破綻の程度に差が無かった。したがって、NMO 患者血清中に存在する抗 AQP4 抗体以外の

BBB 構成内皮細胞に反応する未知の自己抗体が BBB 機能を低下させていると考えた。BBB 構成内皮細胞に自己抗体が反応することで内皮細胞から放出される VEGF を増加させ、それが autocrine 的に内皮細胞に作用することで BBB 機能の低下を生じるメカニズムを推測した。

先行感染因子に関する検討では、初発・再発急性期に血清が採取された 15 例中 7 例 (47%) でなんらかの先行感染が示唆され、対照群 (33 例中 5 例[15%]) と比較し有意に高頻度であった ($P=0.03$: Fisher の直接確立法)。対照群と比較し、NMO 関連疾患群で抗体陽性率が有意に高い病原因子はなかった。しかし、急性期に血清を採取された NMO 関連疾患 15 例中 3 例 (20%) でムンプスウイルス特異 IgM 抗体が陽性であり、対照群 (6.1%) と比べ高頻度の傾向を示した ($P=0.17$)。また、NMO 関連疾患急性期 15 例中 4 例 (27%) でヒトヘルペスウイルス (HSV, VZV, CMV, EBV) 特異 IgM 抗体が検出された (対照群 12%; $P=0.24$)。ムンプスウイルス特異 IgM 抗体陽性 NMO 関連疾患 3 例のいずれも再発性脊髄炎の症例で、視神経障害はみられていなかった。プレドニゾン 5-15mg/日の内服治療開始で再発はみられておらず (観察期間: 1 年 3 ヶ月-2 年)、EDSS 3.0 以下と比較的軽症例であった。ヒトヘルペスウイルス特異 IgM 抗体陽性 NMO 関連疾患 4 例についても、3 例では視神経障害はみられておらず、NMO の臨床像を呈していたのは 1 例のみであった。

4. 研究成果の学術的・国際的・社会的意

義について

今まで NMO における BBB 破綻の分子メカニズムを明らかとした研究はなく、学術的、国際的意義は大きい。NMO での血液脳関門の破綻機序を明らかにすることで、血液脳関門をターゲットとした NMO の新規治療戦略を立てることが可能であり、社会的意義も大きい。

5. 今後の展望

今後、この未知の自己抗体が標的とする蛋白を 2 次元電気泳動及び蛋白質質量解析を用いて同定する予定である。併せて、抗アクアポリン 4 抗体が脳微小血管内皮細胞に及ぼす影響を更に解析する予定である。

6. 結論

NMO 患者血清中に含まれる抗 AQP4 抗体以外の BBB 構成細胞に反応する自己抗体が、内皮細胞から放出される VEGF を増加させ BBB を破綻させていることが示された。さらに、NMO の病初期において、その発症・再発にウイルス感染が関与していることが示された。

7. 研究発表

(1) 国内

口頭発表 (153) 件

原著論文による発表 (11) 件

それ以外 (レビュー等) による発表 (19) 件

そのうち主なもの

発表論文

1. 柏村陽子, 川井元晴, 小笠原淳一, 古賀道明, 根来 清, 神田 隆: Thalidomide 単独投与が奏効し、血中 M

- 蛋白が消失した POEMS 症候群の 55 歳男性例. 神経治療 2010 ; 27: 585-590.
2. 春木明代, 小笠原淳一, 古賀道明, 川井元晴, 根来清, 神田隆: 極長鎖アシル CoA 脱水素酵素(VLCAD)欠損症の 22 歳女性例に対する食事療法の試み. 臨床神経学 2010 ; 50 ; 3 : 172-174.
 3. 神田 隆: ギラン・バレー症候群. 各疾患領域の治療の現状とメディカル・ニーズ DATA BOOK. 2010 ; 249-255. 技術情報協会.
 4. 神田 隆: Charcot-Marie-Tooth 病. 今日の診断指針 (金澤一郎, 永井良三総編集) 2010 ; 6 : 637-639. 医学書院.
 5. 神田 隆: 血液脳関門・血液神経関門. 特集免疫性神経疾患-新たな治療戦略へ向けて. 内科 2010 ; 105: 846-851.
 6. 神田 隆: 血液脳関門の分子機構. 内皮細胞を中心に. 分子脳血管病 2010 ; 9: 251-256.
 7. 神田 隆: CIDP の治療選択. Current Insights in Neurological Science 2010 ; 18(2): 8-9.
 8. 柏村陽子, 川井元晴, 小笠原淳一, 古賀道明, 根来清, 神田隆: 顔面を含まない半身の温痛覚障害のみを呈した延髄外側梗塞の 67 歳男性例. 臨床神経 2009 ; 49 : 262-266.
 9. 春木明代, 田中信一郎, 古賀道明, 川井元晴, 根来清, 神田隆: 急速進行性 HTLV-1 associated myelopathy 様の症状を呈し, 後に成人 T 細胞白血病を発症した 79 歳女性例. 日老医雑誌 2009 ; 46 : 184-187
 10. 神田 隆: Kennedy-Alter-Sung 病. 今日の治療指針 2009 (山口 徹, 北原光夫, 福井次矢総編集). 2009 : 692-693. 医学書院 (東京).
 11. 古賀道明, 神田 隆: 多単性運動ニューロパチー. 神経疾患最新の治療 2009-2011 (小林祥泰, 水澤英洋編). 2009 : 261-263. 南江堂 (東京).
 12. 小笠原淳一, 神田 隆: 高次脳機能障害-神経内科の立場から-. 手術・麻酔後の高次脳機能障害-発生をいかに予防・軽減するか-(坂部武史編). 2009 ; 26-37. 真興交易医書出版部(東京).
 13. 神田 隆: 血液神経関門の破綻と修復のメカニズム. 神経免疫. 2009;17:269-275.
 14. 神田 隆: 末梢神経疾患と血液神経関門. 臨床神経. 2009 ; 49 : 959-962.
 15. 古賀道明, 神田 隆: 多発性硬化症の病態と治療: 症候と神経学的所見. カレントセラピー 2009 ; 27 : 27-31. ライフメディコム (東京)
 16. 小笠原淳一, 神田 隆: 髄膜脳炎を起こすウイルス. 診断と治療. 2009 ; 97 : 470-476.
 17. 佐野泰照, 神田 隆: 血液神経関門の形態と機能. 臨床脳波. 2009;51:32-36.
 18. 春木明代, 尾本雅俊, 神田 隆: 急性自律性感覚性ニューロパチーの神経病理. 神経内科. 2009 ; 71 : 550-554.
 19. 安部真彰, 小笠原淳一, 古賀道明, 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 diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. 脳神経 2008 ; 60 : 171-174.
 20. 前田敏彦, 小笠原淳一, 尾本雅俊, 古賀道明, 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. 末梢神経 2008 ; 19 : 81-86.
 21. 清水文崇, 川井元晴, 古賀道明, 小笠原淳一, 根来清, 神田隆: 腰椎圧迫骨折を契機に増悪した左下肢有痛性筋痙攣に対し交感神経節ブロックを奏功

- した 70 歳男性例. 臨床神経 2008 ; 48 : 733-736.
22. 清水文崇, 小笠原淳一, 古賀道明, 木村明代, 川井元晴, 根来 清, 神田 隆 : 広範な大脳病変を呈し, 脳生検組織を用いた PCR 法により確定診断に至った遷延性単純ヘルペス脳炎の 61 歳女性例. 脳神経 2008 ; 60 : 1475-1480.
 23. 神田 隆(単著) : 医学生・研修医のための神経内科学. 2008, 中外医学社(東京).
 24. 神田 隆 : ヘルペス脳炎. 今日の治療指針 2008(山口 徹, 北原光夫, 福井次矢 総編集). 2008 : 658-659, 医学書院(東京).
 25. 古賀道明, 川井元晴, 神田 隆 : アザチオプリン. 多発性硬化症治療の診断と治療(吉良潤一編集). 2008 : 174-179, 新興医学出版社(東京).
 26. 神田 隆 : AL 型アミロイドーシスに伴うポリニューロパチー. Clinical Neuroscience 別冊 2008 ; 26 : 124-125.
 27. 神田 隆 : Crow-深瀬症候群の末梢神経病理. BRAIN and NERVE : 神経研究の進歩 2008 ; 60 : 603-610.
 28. 神田 隆 : 末梢神経の再生 : 末梢神経の内部環境を改変する. 臨床神経 2008 ; 48 : 1028-1030.
 29. 川井元晴, 神田 隆 : EB ウイルスと脳幹脳炎. 神経内科 2008 ; 69 : 21-25.
 30. 古賀道明 神田 隆 : 髄膜炎の臨床 : 高齢発症の一例を通して. 臨床と研究 2008 ; 85: 293-297.
- 学会発表
1. 川井元晴, 尾本雅俊, 小笠原淳一, 古賀道明, 根来清, 神田隆 : 重症筋無力症における睡眠薬使用についての検討. 第 9 回睡眠障害研究会. 山口, 2010 年 2 月 18 日.
 2. 古賀道明, 川井元晴, 尾本雅俊, 小笠原淳一, 根来 清, 神田 隆 : 視神経脊髄炎の発症における感染症の関与. 第 13 回山口臨床ウイルス研究会. 宇部, 2010 年 3 月 4 日.
 3. 古賀道明, 楠 進, 山村 隆, 神田 隆 : ビッカースタッフ型脳幹脳炎の本邦における実態把握と病態解明にむけた研究. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業・研究奨励分野平成 21 年度研究成果発表会. 東京, 2010 年 3 月 12 日.
 4. 古賀道明, 川井元晴, 高橋利幸, 尾本雅俊, 小笠原淳一, 根来 清, 神田 隆 : 視神経脊髄炎の発症における感染症の関与. 第 22 回日本神経免疫学会学術集会. 東京, 2010 年 3 月 17-19 日.
 5. 清水文崇, 佐野泰照, 藤澤美和子, 柏村陽子, 春木明代, 神田 隆 : Neuromyelitis optica (NMO)患者血清が血液脳関門(BBB)に及ぼす影響の解析. 第 22 回日本神経免疫学会学術集会. 東京, 2010 年 3 月 17-19 日.
 6. 柏村陽子, 神田 隆 : 副腎皮質ステロイド薬が血液神経関門に及ぼす影響の解析. 第 22 回日本神経免疫学会学術集会. 東京, 2010 年 3 月 17-19 日.
 7. 春木明代, 清水文崇, 佐野泰照, 柏村陽子, 神田 隆 : CNS ループスの 3 例「神経内科医の役割」. 第 22 回日本神経免疫学会学術集会. 東京, 2010 年 3 月 17-19 日.
 8. 田崎彩子, 春木明代, 安部真彰, 尾本雅俊, 小笠原淳一, 川井元晴, 根来清,

- 神田隆：ステロイド療法が効果的であった放射線性脊髄症の2例。山口県神経内科医会。山口，2010年3月20日。
9. 清水文崇，佐野泰照，柏村陽子，春木明代，神田 隆：CNS ループスの3例。第107回内科学会総会。東京，2010年4月11日
 10. 尾本雅俊，春木明代，小笠原淳一，川井元晴，神田 隆，桶田理喜：大脳白質にRPLSと考えられる少なくとも1年間持続するび慢性浮腫を有し，単純ヘルペス脳炎の合併により死亡した50歳女性例。第51回日本神経病理学会総会。東京，2010年4月23-25日。
 11. 川井元晴，小笠原淳一，古賀道明，春木明代，柏村陽子，清水文崇，根来 清，神田 隆：若年性認知症診療におけるもの忘れ外来の役割。第51回日本神経学会総会。東京，2010年5月20-22日。
 12. 古賀道明，川井元晴，高橋利幸，尾本雅俊，小笠原淳一，根来 清，神田 隆：Neuromyelitis optica 発症における感染症の関与。第51回日本神経学会総会。東京，2010年5月20-22日。
 13. 小笠原淳一，尾本雅俊，清水文崇，古賀道明，川井元晴，神田 隆：MRI orientated muscle biopsy の皮膚筋炎患者での有用性の検討。第51回日本神経学会総会。東京，2010年5月20-22日。
 14. 佐野泰照，清水文崇，柏村陽子，春木明代，神田 隆：アミロイドβ蛋白のヒト脳微小血管内皮細胞のtight junctionへの影響。第51回日本神経学会総会。東京，2010年5月20-22日。
 15. 尾本雅俊，清水文崇，小笠原淳一，古賀道明，川井元晴，森 雅裕，桑原 聡，神田 隆：Crow-Fukase 症候群 (CFS) 生検腓腹神経の神経内膜内微小血管の病理学的検討。第51回日本神経学会総会。東京，2010年5月20-22日。
 16. 清水文崇，佐野泰照，富永 磨，柏村陽子，春木明代，神田 隆：AGEが血液神経関門に及ぼす影響の解析。第51回日本神経学会総会。東京，2010年5月20-22日。
 17. 春木明代，佐野泰照，柏村陽子，清水文崇，神田 隆，中田 力：NMOの病態解析のためのヒト glio-vascular unit modelの作製。第51回日本神経学会総会。東京，2010年5月20-22日。
 18. 柏村陽子，佐野泰照，清水文崇，春木明代，神田 隆：副腎皮質ステロイド薬が血液神経関門に及ぼす影響の解析。第51回日本神経学会総会。東京，2010年5月20-22日。
 19. 田崎彩子，川井元晴，尾本雅俊，小笠原淳一，古賀道明，根来 清，神田 隆：神経サルコイドーシスの診断におけるF-FDG PETの有用性に関する検討。第51回日本神経学会総会。東京，2010年5月20-22日。
 20. 大石真莉子，田崎彩子，清水文崇，川井元晴，神田 隆：長期に先行した精神症状がシクロホスファミドパルス療法により軽快したCNSループスの32歳女性例。第102回日本内科学会中国地方会。岡山，2010年5月22日。
 21. 中野雄太，清水文崇，小笠原淳一，古賀道明，川井元晴，神田 隆：関節リウマチによる輪状被裂関節炎の診断に

- FDG-PET が有効であった 74 歳女性例. 第 102 回日本内科学会中国地方会. 岡山, 2010 年 5 月 22 日.
22. 春木明代, 川井元晴, 古賀道明, 小笠原淳一, 尾本雅俊, 神田隆: 臨床的および血清学的にも抗 GT1a 抗体が陰性で Guillain-Barré 症候群亜型の オーバーラップ症状と考えられた 79 歳男性例. 第 88 回日本神経学会 中国・四国地方会. 松山, 2010 年 6 月 26 日.
 23. 大石真莉子, 尾本雅俊, 小笠原淳一, 川井元晴, 神田隆: 胸腺腫病理診断が micronodular thymoma with lymphoid stroma (MNT) であった高齢発症重症筋無力症の 79 歳男性例. 第 88 回日本神経学会 中国・四国地方会. 松山, 2010 年 6 月 26 日.
 24. 中野雄太, 清水文崇, 小笠原淳一, 古賀道明, 川井元晴, 神田隆: 眼窩尖端症候群を呈しボリコナゾールによる診断的治療が奏功した 83 歳男性例. 第 88 回日本神経学会中国・四国地方会. 愛媛, 2010 年 6 月 26 日.
 25. 佐野宏徳, 小笠原淳一, 佐野泰照, 古賀道明, 川井元晴, 神田隆: 18 年の経過を経て再発した乳癌による髄膜癌腫症の 72 歳女性例. 第 88 回日本神経学会中国・四国地方会. 愛媛, 2010 年 6 月 26 日.
 26. 大石真莉子, 川井元晴, 尾本雅俊, 神田隆, 秋元隆志: 双極性障害の治療経過中に全般性てんかんを生じた 48 歳男性例. 第 22 回山口てんかん研究会. 宇部, 2010 年 7 月 15 日.
 27. 田崎彩子, 川井元晴, 小笠原淳一, 根来清, 神田隆: 複合的抗免疫療法が奏効した autoimmune autonomic ganglionopathy の 60 歳男性例. 第 28 回日本神経治療学会総会. 横浜, 2010 年 7 月 16 日.
 28. 春木明代, 佐野泰照, 清水文崇, 神田隆, 中田力: NMO の病態解析のためのヒト glio-vascular unit model の作製. 第 114 回山口大学医学会学術講演会. 宇部, 2010 年 7 月 17 日.
 29. 清水文崇, 尾本雅俊, 安部鉄也, 小笠原淳一, 古賀道明, 川井元晴, 神田隆: 臨床型として sensory polyneuropathy を呈し, ときほぐし法による定量が診断に有用であった Sensory CIDP の 58 歳男性例. Neuromuscular forum 山陽. 広島, 2010 年 8 月 26 日.
 30. 清水文崇, 佐野泰照, 斎藤和幸, 春木明代, 神田隆: AGE による血液神経関門破綻メカニズムの解析. 第 21 回日本末梢神経学会総会. 東北, 2010 年 9 月 4 日.
 31. 佐野宏徳, 清水文崇, 尾本雅俊, 川井元晴, 神田隆: 精神症状が先行し, 抗精神病薬投与で運動症状が増悪したパーキンソン病の 50 歳女性例. 神経内科医会. 宇部, 2010 年 9 月 18 日.
 32. 川井元晴, 古賀道明, 神田隆: 筋強剛で発症し治療に難渋した 67 歳女性例. 第 2 回中国 6 大学 PD 関連疾患研究会. 米子, 2010 年 9 月 25 日.
 33. 中野雄太, 清水文崇, 小笠原淳一, 古賀道明, 川井元晴, 神田隆: 眼窩尖端症候群を呈しボリコナゾールによる診断的治療が奏功した 83 歳男性例. 第 15

- 回日本神経感染症学会総会. 福島, 2010年10月8-9日.
34. 春木明代, 佐野泰照, 清水文崇, 神田隆, 中田力: NMOの病態解析のためのヒト glio-vascular unit modelの作製. 第15回グリア研究会. 福岡, 2010年10月23日.
 35. 尾本雅俊, 鈴木 諭, 小笠原淳一, 古賀道明, 川井元晴, 岩城 徹, 神田隆: パーキンソニズムと中枢性低換気を主症状としたFTDP-17Tの46歳女性剖検例. 第38回臨床神経病理懇話会, 第1回日本神経病理学会中国四国地方会. 宇部, 2010年10月30-31日.
 36. 清水文崇, 尾本雅俊, 安部鉄也, 小笠原淳一, 古賀道明, 川井元晴, 神田隆: 臨床型として sensory polyneuropathyを呈し, ときほぐし法による定量が診断に有用であった Sensory CIDPの58歳男性例. 第38回臨床神経病理懇話会, 第1回日本神経病理学会中国四国地方会. 宇部, 2010年10月30-31日.
 37. 川井元晴, 大石真莉子, 中野雄太, 清水文崇, 尾本雅俊, 春木明代, 古賀道明, 神田隆, 柏村陽子, 田中信一郎: 有痛性眼筋麻痺の3例. -原因は炎症性肉芽腫性病変とは限らない-. 第38回頭痛学会総会. 東京, 2010年11月19-20日.
 38. 清水文崇, 佐野泰照, 斎藤和幸, 春木明代, 安部真彰, 前田敏彦, 神田 隆: ヒト血液神経関門 in vitro modelを用いた難治性ニューロパチーの病態解明. 「難治性ニューロパチーの診断技術と治療法の開発に関する研究」班. 平成22年度班会議. 東京, 2010年12月2日.
 39. 中野雄太, 佐野宏徳, 清水文崇, 佐野泰照, 小笠原淳一, 古賀道明, 川井元晴, 神田隆: 臨床症状と頭部MRI所見から自己抗体介在性辺縁系脳炎を疑い診断した64歳男性例. 第89回日本神経学会中国・四国地方会. 島根, 2010年12月4日.
 40. 佐野宏徳, 小笠原淳一, 佐野 泰照, 古賀 道明, 川井 元晴, 神田 隆: ANCA関連血管炎による髄膜脳炎と考えられた74歳男性例. 第89回日本神経学会中国・四国地方会. 島根, 2010年12月4日.
 41. 神田 隆: ポリニューロパチーの臨床. 愛媛大学神経内科セミナー. 松山, 2010年1月15日.
 42. 神田 隆: コメンテーター: インターフェロンをどのように継続するか? アボネックス発売3周年学術講演会. 東京, 2010年2月27日.
 43. 神田 隆: 脊髄小脳変性症と多系統萎縮症. 難病講演会. 宇部, 2010年3月4日.
 44. 神田 隆: 神経内科診療に必要な神経病理学: 末梢神経疾患. 日本神経学会東海北陸地区生涯教育講演会. 名古屋, 2010年3月7日.
 45. 神田 隆: 筋生検・神経生検のビデオ講座「末梢神経生検の取り扱い」. 第51回日本神経学会総会 第7回日本神経学会生涯教育セミナー「hands-on」. 東京, 2010年5月19日.
 46. 神田 隆: ニューロパチーと血液神経関