

68. 吉良潤一: 多発性硬化症の臨床研究における最近の進歩. 第51回日本神経学会総会教育講演, 東京, 2010
69. 吉良潤一, William Carroll, 松井真, 深澤俊行: 内外のスペシャリストが読み解く MS治療ガイドライン2010. 第51回日本神経学会総会イブニングセミナー, 東京, 2010
70. 真崎勝久, 三野原元澄, 米川智, 磯部紀子, 松下拓也, 吉良潤一: 脱髄疾患におけるCLDN1の病理学的検討. 第51回日本神経学会総会, 東京, 2010
71. 米川智, 真崎勝久, 磯部紀子, 松下拓也, 吉良潤一: アクアポリン4 M1, M23各イソフォームに対するNMO及びMS患者血清の反応性の検討. 第51回日本神経学会総会, 東京, 2010
72. 土井光, 松下拓也, 立石貴久, 磯部紀子, 大八木保政, 吉良潤一: MSおよびNMOにおける脳脊髄液サイトカインの解析およびIFN $\beta$ による影響. 第51回日本神経学会総会, 東京, 2010
73. 吉良潤一: Baló病の謎をめぐって～同心円硬化症からみたMSとNMO～. 第10回仙台MSセミナー, 仙台, 2010
74. 立石貴久, 岩木三保, 大道綾, 石坂昌子, 吉良潤一: 多発性硬化症患者のQOLに関する調査 ～グループインタビューより～. QOLの向上に関する研究班会議, 東京, 2011
75. 米川智, 磯部紀子, 真崎勝久, 松下拓也, 吉良潤一: 抗アクアポリン4抗体の定量的測定方法の開発および有用性の検討. 免疫性神経疾患に関する調査研究班班会議, 東京, 2011
76. 真崎勝久, 松下拓也, 米川智, 吉村怜, 磯部紀子, 吉良潤一: 抗アクアポリン4抗体の定量的測定方法の開発および有用性の検討. 免疫性神経疾患に関する調査研究班班会議, 東京, 2011
8. 吉良潤一: 抗アクアポリン4と多発性硬化症抗体関連疾患の病態. 神経免疫学16: 149-153, 2008.
9. 吉良潤一: 多発性硬化症の病態と治療: 臨床と基礎の最前線. 病態の解明をめざして「臨床からの考察」. 臨床神経 48: 931-933, 2008.
10. 松岡健, 吉良潤一: 多発性硬化症 神経疾患・診療ガイドライン pp. 188-194, 2009.
11. 吉良潤一: 内科学におけるガイドラインとその検証. 神経系疾患のガイドラインとその検証: 免疫性神経疾患を中心に. 日本内科学会雑誌 98: 496-509, 2009.
12. 松岡健, 吉良潤一: 多発性硬化症. 神経疾患・診療ガイドライン. 188-194, 2009
13. 松下拓也, 吉良潤一: 多発性硬化症における髄液サイトカイン・ケモカイン動態. Current Insights in Neurological Science 17: 10-11, 2009
14. 松下拓也, 吉良潤一: 多発性硬化症のワンポイントレクチャー第13回 多発性硬化症の治療②: インターフェロン $\beta$ 適応. Current insight in neurological sciences 17: 12, 2009
15. 吉村怜, 吉良潤一: 多発性硬化症におけるステロイド療法の実際. モダンフィジシャン 29: 635-639, 2009
16. 土井光, 吉良潤一: 中枢神経疾患の救急 多発性硬化症. Clinical Neuroscience 27: 931-933, 2009
17. 吉良潤一: 神経疾患治療ノート. 脱髄性疾患: 多発性硬化症. Clinical Neuroscience 27: 1182-1183, 2009
18. 松下拓也, 吉良潤一: 大脳白質の変化・病変. Clinical Neuroscience 27: 12876-1289, 2009
19. 楠進, 吉良潤一, 山村隆: 多発性硬化症の診療と研究の新たな展開. Current Therapy 27: 822-832, 2009.
20. 吉良潤一: 日本人多発性硬化症の臨床研究における最新の進歩. 臨床神経学 49: 549-559, 2009.
21. 松下拓也, 吉良潤一: 多発性硬化症・視神経脊髄炎の免疫学的背景. あたらしい眼科 26: 1315-1321 2009
22. 磯部紀子, 吉良潤一: 多発性硬化症における抗神経軸索抗体. Current Insights in Neurological Science 18: 10-11, 2010
23. 磯部紀子, 吉良潤一: 多発性硬化症における抗神経軸索抗体. Current Insights in Neurological Science 18: 10-11, 2010
24. 真崎勝久, 吉良潤一: 脱髄疾患の治療 ②視神経脊髄炎. からだの科学 265: 80-84, 2010.
25. 磯部紀子, 吉良潤一: 日本のMS, NMOの疫学的特徴 —全国疫学調査の解析結果から—. BRAIN MEDICAL 22: 303-310, 2010.

## 総説

1. 松岡健, 吉良潤一: 多発性硬化症とAquaporin 4. Current Insights in Neurological Science 16: 10-11, 2008
2. 吉良潤一: 免疫性神経疾患update. 疾患動向. 日本臨床. 66:1039-1048, 2008.
3. 松下拓也, 吉良潤一: インターフェロン治療の現在と今後. Clinical Neuroscience 26 796-99, 2008
4. 吉良潤一: 神経と免疫のクロストークが明かす神経障害のメカニズム. Medical Science Digest 34: 7-9, 2008.
5. 越智博文, 吉良潤一: 多発性硬化症における免疫抑制. 小児科 49: 1993-1999, 2008.
6. 吉良潤一: 多発性硬化症とアクアポリン4自己免疫症候群. 神経眼科 25: 347-357, 2008.
7. 吉良潤一: NMOとMSは同じ病気か違う病気か? 同じ病気である. Clinical Neuroscience 26: 1161-1163, 2008.

著書

1. 越智博文, 吉良潤一: 脱髄疾患, 感染症. わかりやすい内科学 第3版. 文光堂 772-777, 2008
2. 松岡健, 吉良潤一: Multiple sclerosis. New 専門医を目指すCASE METHOD APPROACH. 神経疾患 日本医事新報社 174-191, 2008
3. 吉良潤一: 脱髄性疾患 最新神経内科学 金芳堂 655-670, 2008
4. 吉良潤一: II 期待される多様な分野への臨床応用. 神経疾患 (多発性硬化症) 生物学的製剤による難病の治療革命. 関節リウマチ治療のブレークスルーから疾患全領域の治療の新展開へ. 日本医学出版 75-82, 2009
5. 越智博文, 吉良潤一: 多発性硬化症. 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 51-60, 2008.
6. 吉良潤一: わが国における多発性硬化症の臨床像・診断・治療の変遷. 多発性硬化症の診断と治療. 新興医学出版 3-8, 2008
7. 吉良潤一: 多発性硬化症の治療の進め方. 急性憎悪期の治療の進め方. 副腎皮質ステロイド薬. 多発性硬化症の診断と治療. 新興医学出版 144-150, 2008.
8. 越智博文, 吉良潤一: わが国における多発性硬化症特定疾患治療研究事業と当事者団体・患者会. 多発性硬化症の診断と治療. 新興医学出版 248-254, 2008.
9. 松岡健, 吉良潤一: 多発性硬化症の病型診断. 多発性硬化症の診断と治療. 新興医学出版 81-92, 2008
10. 越智博文, 吉良潤一: 多発性硬化症の最新の治療法は. EBM神経疾患の治療 2009-2010. 中外医学社 405-415, 2009
11. 吉良潤一: 多発性硬化症. 今日の治療指針 2010年版ー私はこう治療している. 医学書院 744-745, 2010
12. 眞崎勝久, 吉良潤一: 多発性硬化症の抗体治療: NMOを含む. Annual Review 神経2010. 中外医学社 216-222, 2010
13. 磯部紀子, 吉良潤一: 多発性硬化症, NMO. 研修医のための神経内科診療. 新興医学 221-227, 2010
14. 吉良潤一: 「多発性硬化症治療ガイドライン2010」の使用に関するガイダンス. 多発性硬化症治療ガイドライン2010. 医学書院 2-10, 2010
15. 吉良潤一: 多発性硬化症治療法選択のプロセスと各論の参照. 多発性硬化症治療ガイドライン2010. 医学書院 11-16, 2010

2) 国外

口頭発表	42件
原著論文による発表	27件
それ以外 (レビュー等の発表)	7件

そのうちの主なもの  
論文発表

1. Matsushita T, Matsuoka T, Ishizu T, Kikuchi H, Osoegawa M, Kawano Y, Mihara F, Ohyagi Y, Kira J: Anterior periventricular linear lesions in optic-spinal multiple sclerosis: a combined neuroimaging and neuropathological study. Multiple Sclerosis 14: 343-353, 2008.
2. Matsuoka T, Matsushita T, Osoegawa M, Ochi H, Kawano Y, Mihara F, Ohyagi Y, Kira J: Heterogeneity and continuum of multiple sclerosis in Japanese according to magnetic resonance imaging findings. J Neurol Sci 266: 115-25, 2008.
3. Kawajiri M, Mogi M, Osoegawa M, Matsuoka T, Tsukada K, Kohara K, Horiuchi M, Miki T, Kira J: Reduction of angiotensin II in the cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis. Multiple Sclerosis 14: 557-560, 2008.
4. Matsuoka T, Matsushita T, Osoegawa M, Kawano Y, Minohara M, Mihara F, Nishimura Y, Ohyagi Y, Kira J: Association of the HLA-DRB1 alleles with characteristic MRI features of Asian multiple sclerosis. Multiple Sclerosis 14: 1181-1190, 2008.
5. Tanaka M, Matsushita T, Tateishi T, Ochi H, Kawano Y, Mei F-J, Minohara M, Murai H, Kira J: Distinct CSF cytokine/chemokine profiles in atopic myelitis and other causes of myelitis. Neurology 71: 974-981, 2008.
6. Shi N, Kawano Y, Matsuoka T, Mei F-J, Ishizu T, Ohyagi Y, Kira J: Increase of CD4+ TNF $\alpha$  IL-2- T cells in cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients. Multiple Sclerosis 15: 120-123, 2009
7. Kawajiri M, Mogi M, Higaki N, Matsuoka T, Ohyagi Y, Tsukada K, Kahara K, Horiuchi M, Miki T, Kira J: Angiotensin-converting enzyme (ACE) and ACE2 levels in the cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis. Multiple Sclerosis 15: 262-265, 2009
8. Osoegawa M, Kira J, Fukazawa K, Kikuchi S, Kohriyama T, Sobue G, Yamamura T, Itoyama Y, Saida T, Sakata K, Ochi H, Matsuoka T: Temporal changes and geographical differences in multiple sclerosis phenotypes in Japanese: nationwide survey results over 30 years.

- Multiple Sclerosis 15: 159-173, 2009
9. Doi H, Matsushita T, Isobe N, Matsuoka T, Minohara M, Ochi H, Kira J: Hypercomplementemia at relapse in patients with anti-aquaporin-4 antibody. *Multiple Sclerosis* 15: 304-310, 2009
  10. Matsushita T, Matsuoka T, Isobe N, Kawamura Y, Minohara M, Shi N, Nishimura Y, Ochi H, Kira J: Association of the HLADPB1\*0501 allele with anti-aquaporin-4 antibody positivity in Japanese patients with idiopathic central nervous system demyelinating disorders. *Tissue Antigens* 73: 171-176, 2009
  11. Ishizu T, Kira J, Osoegawa M, Fukazawa T, Kikuchi S, Fujihara K, Matsui M, Kohriyama T, Sobue G, Yamamura T, Itoyama Y, Saida T, Sakata K: Heterogeneity and continuum of multiple sclerosis phenotypes in Japanese according to the results of the fourth nationwide survey. *J Neurol Sci* 280: 22-28, 2009
  12. Doi H, Matsushita T, Isobe N, Ishizu T, Ohyagi Y, Kira J: Frequency of chronic headaches in Japanese patients with multiple sclerosis: with special reference to opticospinal and common forms of multiple sclerosis. *Headache* 49: 1513-1520, 2009
  13. Matsushita T, Isobe N, Matsuoka T, Shi N, Kawano Y, Wu X-M, Yoshiura T, Nakao Y, Ishizu T, Kira J: Aquaporin-4 autoimmune syndrome and anti-aquaporin-4 antibody-negative opticospinal multiple sclerosis in Japanese. *Multiple Sclerosis* 15: 834-847, 2009
  14. Watanabe A, Matsushita T, Doi H, Matsuoka T, Shigeto H, Isobe N, Kawano Y, Tobimatsu S, Kira J: Multimodality evoked potential study of anti-aquaporin-4 antibody-positive and – negative multiple sclerosis patients. *J Neurol Sci* 281: 34-40, 2009
  15. Matsushita T, Isobe N, Matsuoka T, Ishizu T, Kawano Y, Yoshiura T, Ohyagi Y, Kira J: Extensive vasogenic edema of anti-aquaporin-4 antibody-related brain lesions. *Multiple Sclerosis* 15: 1113-1117, 2009
  16. Li W, Minohara M, Piao H, Matsushita T, Masaki K, Matsuoka T, Isobe N, Su JJ, Ohyagi Y, Kira J: Association of anti-*Helicobacter pylori* neutrophil-activating protein antibody response with anti-aquaporin-4 autoimmunity in Japanese patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Multiple Sclerosis* 15: 1411-1421, 2009
  17. Wu XM, Wang C, Zhang KN, Lin AY, Kira J, Hu GZ, Qu XH, Xiong YQ, Cao WF, Gong LY: Association of susceptibility to multiple sclerosis in Southern Han Chinese with HLA-DRB1, -DPB1 alleles and DRB1-DPB1 haplotypes: distinct from other populations. *Multiple Sclerosis* 15: 1422-1430, 2009
  18. Kihara Y, Matsushita T, Kita Y, Uematsu S, Akira S, Kira J, Ishii S, Shimizu T: Targeted lipidomics reveals mPGES-1-PGE2 as a therapeutic target for multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 106: 21807-218012, 2009
  19. Qiu W, Wu JS, Zhang MN, Matsushita T, Kira J, Carroll WM, Mastaglia L, Kermode AG: Longitudinally extensive myelopathy in Caucasians: a West Australian study of 26 cases from the Perth Demyelinating disease database. *J Neurol Neurosurgery Psychiatry* 81: 209-212, 2010
  20. Okada K, Matsushita T, Kira J, Tsui S: B-cell activating factor of the TNF family is up-regulated in neuromyelitis optica. *Neurology* 74: 177-178, 2010
  21. Isobe N, Matsushita T, Yamasaki R, Ramagopalan S, Kawano Y, Nishimura Y, Ebers G, Kira J: Influence of HLA-DRB1 alleles on the susceptibility and resistance to multiple sclerosis in Japanese patients with respect to anti-aquaporin 4 antibody status. *Multiple Sclerosis* 16: 147-155, 2010
  22. Matsushita T, Isobe N, Piao H, Matsuoka T, Ishizu T, Doi H, Masaki K, Yoshimura T, Yamasaki R, Ohyagi Y, Kira J: Reappraisal of brain MRI features in multiple sclerosis and neuromyelitis optica patients according to anti-aquaporin-4 antibody status. *J Neurol Sci* 291: 37-43, 2010.
  23. Matsushita T, Isobe N, Kawajiri M, Mogi M, Tsukada K, Horiuchi M, Yamasaki R, Ohyagi Y, Kira J: CSF angiotensin II and angiotensin-converting enzyme levels in anti-aquaporin-4 autoimmunity. *J Neurol Sci* 295: 41-45, 2010.
  24. Yoshimura S, Ochi H, Isobe N, Matsushita T, Motomura K, Matsuoka T, Minohara M, Kira J: Altered production of brain-derived neurotrophic factor by peripheral blood immune cells in multiple sclerosis. *Mult Scler* 16: 1178-1188, 2010.
  25. Matsuoka T, Suzuki SO, Iwaki T, Tabira T, Ordinario AT, Kira J: Aquaporin-4 astrocytopathy in Balo's disease. *Acta Neuropathol* 120: 651-660, 2010.
  26. Doi H, Matsushita T, Isobe N, Tateishi T, Kira J:

Analysis of cerebrospinal fluid cytokines and growth factors in multiple sclerosis patients with and without chronic headaches. *Neurology Asia* (in press)

27. Matsuoka T, Suzuki SO, Suenaga T, Iwaki T, Kira J: Reappraisal of aquaporin-4 astrocytopathy in Asian neuromyelitis optica and multiple sclerosis patients. *Brain Pathol* 2011. (in press)

#### 学会発表

1. Matsushita T, Matsuoka T, Kawano Y, Shi N, Minohara M, Kira J: Distinct immunological features compared between anti-aquaporin-4 antibody-positive and -negative opticospinal Japanese multiple sclerosis patients. the AAN 60th Annual Meeting. Chicago, 2008
2. Kira J: Neuromyelitis optica. MULTIPLE SCLEROSIS: COMPREHENSIVE APPROACHES TO COMPLEX CHALLENGES 22ND CMSC ANNUAL MEETING. Denver, 2008
3. Kira J: Japanese opticospinal form of MS-the real story. International Neuro-Ophthalmology Society. Napa, California, 2008
4. Kira J: Research update from Kyushu University, Japan. MS Forum Consensus Group Meeting. Bangkok, 2008
5. Kira J: Introduction of New Treatment Guidelines from Japan. MS Forum Consensus Group Meeting. Bangkok, 2008
6. Kira J: Anti-AQP4 autoimmunity and idiopathic demyelinating diseases in Asians. Korean Study Group for Multiple Sclerosis and Other Demyelinating Diseases. Seoul, 2008
7. Kira J, Matsushita T, Tanaka M, Shi N, Matsuoka T: CSF and Peripheral Blood Cytokine Production Profiles and HLA Class II Alleles in Patients with Antibody to Aquaporin-4. 133rd Annual Meeting of the American Neurological Association. Salt Lake City, 2008
8. Kira J, Tanaka M, Matsushita T, Matsuoka T, Tateishi T, Minohara M: Distinct cerebrospinal fluid cytokine/chemokine profiles in opticospinal multiple sclerosis, atopic myelitis and other causes of myelitis. WORLD CONGRESS ON TREATMENT AND RESEARCH IN MULTIPLE SCLEROSIS. Montreal, 2008
9. Kira J: Multiple Sclerosis in Asians –Temporal Changes, Geographical Differences, and Immunological Features of Japanese MS Patients–. 第9回中国神経免疫学会. 南昌, 2008
10. Kira J: Multiple Sclerosis in Japan –Nationwide Surveys Over 30 years–. The Pan-Asian Committee on Treatment and Research of Multiple Sclerosis (PACTRIMS). Kuala Lumpur, Malaysia, 2008
11. Kira J: Opticospinal Multiple Sclerosis in Japanese. The Pan-Asian Committee on Treatment and Research of Multiple Sclerosis (PACTRIMS). Kuala Lumpur, Malaysia, 2008
12. Doi H, Matsushita T, Isobe N, Matsuoka T, Minohara M, Ochi H, Kira J: Hypercomplementemia at Relapse in Patients with Anti-Aquaporin-4 Antibody. The Pan-Asian Committee on Treatment and Research of Multiple Sclerosis (PACTRIMS). Kuala Lumpur, Malaysia, 2008
13. Matsushita T, Tanaka M, Shi N, Nakao Y, Matsuoka T: CSF and peripheral blood cytokine production profiles and HLA class II alleles in patients with antibody to aquaporin-4. The Pan-Asian Committee on Treatment and Research of Multiple Sclerosis (PACTRIMS). Kuala Lumpur, Malaysia, 2008
14. Kira J: Epidemiology and Recent Trends of MS in Asia. 8th Biennial Convention of the ASEAN Neurological Association (ASNA) & Neurosciences 2009, 20th Annual Scientific Meeting of the Malaysian Society of Neurosciences 2009. Kuala Lumpur, 2009
15. Kira J: AQP4 Autoimmune syndrome & anti-AQP4 antibody-negative OSMS in Japanese. The 2nd German-Japanese Neuroimmunology Symposium. Eibsee, 2009
16. Kira J: Anti-AQP4 autoimmunity-related & -unrelated opticospinal MS in Japanese. 9th Biennial Satellite Meeting of the ISN on Myelin Biology. Gyeongju, 2009
17. Kira J: Epidemiology of MS in Asia. European Committee for Treatment and Research In Multiple Sclerosis (ECTRIMS). Düsseldorf, 2009
18. Isobe N, Matsushita T, Yamasaki R, S.V. Ramagopalan, Kawano Y, Nishimura Y, G.C. Ebers, Kira J: Epistatic interactions at HLA-DRB1 in Japanese patients with multiple sclerosis. European Committee for Treatment and Research In Multiple Sclerosis (ECTRIMS). Düsseldorf, 2009
19. Matsushita T, Matsuoka T, Tanaka M, Isobe N, Kira J: Anti-AQP4 autoimmunity-related and -unrelated opticospinal multiple sclerosis in Japanese. European Committee for Treatment and Research In Multiple Sclerosis (ECTRIMS). Düsseldorf, 2009

20. Yoshimura S, Ochi H, Minohara M, Kira J: Brain-derived neurotrophic factor production by peripheral blood immunocytes. European Committee for Treatment and Research In Multiple Sclerosis (ECTRIMS). Düsseldorf, 2009
21. Masaki K, Matsushita T, Isobe N, Une H, Kawano Y, Kira J: Measurement of anti-aquaporin-4 antibody by a new flow cytometric assay and an enzyme-linked immunosorbent assay in comparison to a cell-based immunofluorescence assay. European Committee for Treatment and Research In Multiple Sclerosis (ECTRIMS). Düsseldorf, 2009
22. Kira J: Neuromyelitis optica (NMO) & opticospinal multiple sclerosis (OSMS). NHG Eye Institute 2nd International Ophthalmology Congress. Singapore, 2009
23. Kira J: Is The Phenotype of Multiple Sclerosis Changing? World Congress of Neurology. Bangkok, 2009
24. Matsushita T, Matsuoka T, Tanaka M, Shi N, Suzuki S, Iwaki T, Kira J: Anti-AQP4 autoimmunity-related and -unrelated opticospinal multiple sclerosis in Japanese. World Congress of Neurology. Bangkok, 2009
25. Isobe N, Matsushita T, Yamasaki R, Ramagopalan S.V., Kawano Y, Nishimura Y, Ebers G.C., Kira J: The influence of HLA-DRB1 alleles on the susceptibility and resistance to multiple sclerosis with respect to the criteria of neuromyelitis optica. The Pan-Asian Committee on Treatment and Research of Multiple Sclerosis (PACTRIMS). Hong Kong, 2009
26. Matsuoka T, Suzuki S O, Suenaga T, Iwaki T, Kira J: Altered expression of aquaporin-4 in demyelinating lesions is independent to the current classifications of NMO and MS. The Pan-Asian Committee on Treatment and Research of Multiple Sclerosis (PACTRIMS). Hong Kong, 2009
27. Matsushita T, Matsuoka T: Pathological heterogeneity and T cell participation in the neuromyelitis optica/opticospinal form of MS. The Pan-Asian Committee on Treatment and Research of Multiple Sclerosis (PACTRIMS). Hong Kong, 2009
28. Matsushita T, Masaki K, Minohara M, Isobe N, Kawano Y, Yamasaki R, Nishimura N, Kira J: T cell reactivities to major myelin protein-derived peptides in anti-aquaporin-4 antibody-positive and -negative patients with multiple sclerosis. The Pan-Asian Committee on Treatment and Research of Multiple Sclerosis (PACTRIMS). Hong Kong, 2009
29. Kira J: Immunopathology of Multiple Sclerosis, Neuromyelitis optica, and Baló's Disease. National Taiwan University Hospital Lecture. Taipei, 2010
30. Kira J: Epidemiology and Recent Trends of Multiple Sclerosis in Asia. Taiwan Neurological Society Lecture. Taipei, 2010
31. Matsushita T, Isobe N, Yonekawa T, Shi N, Tateishi T, Kira J: Cytokine/chemokine profile of Japanese multiple sclerosis and neuromyelitis optica patients with or without anti-AQP4 antibody. 14th International Congress of Immunology, Kobe, 2010
32. Yoshimura S, Ochi H, Isobe N, Matsushita T, Motomura K, Minohara M, Kira J: Altered production of brain-derived neurotrophic factor by peripheral blood immune cells in multiple sclerosis. 14th International Congress of Immunology, Kobe, 2010
33. Isobe N, Matsushita T, Yamasaki R, Ramagopalan SV, Kawano Y, Nishimura Y, Ebers GC, Kira J: The influence of HLA-DRB1 alleles on the susceptibility and resistance to multiple sclerosis with respect to the criteria of neuromyelitis optica. 14th International Congress of Immunology, Kobe, 2010
34. Masaki K, Matsuoka T, Suzuki SO, Wu XM, Zhang KN, Yonekawa T, Isobe N, Ordinario AT, Tabira T, Iwaki T, Matsushita T, Kira J: Extensive Aquaporin-4 (AQP4) Loss In Balo's Concentric Sclerosis In The Absence Of Anti-AQP4 Antibody. The Pan-Asian Committee on Treatment and Research of Multiple Sclerosis (PACTRIMS). Bali, 2010
35. Doi H, Zong SY, Matsushita T, Isobe N, Yonekawa T, Masaki K, Kira J: Cytokine and T helper cell profiles in Multiple Sclerosis. The Pan-Asian Committee on Treatment and Research of Multiple Sclerosis (PACTRIMS). Bali, 2010
36. Kira J, Wu XM: Glial Cell Biology in Baló's Disease and Allied Conditions. The Pan-Asian Committee on Treatment and Research of Multiple Sclerosis (PACTRIMS). Bali, 2010
37. Kira J: Westernization of MS in Asia: Epidemiology and Overview. The Pan-Asian Committee on Treatment and Research of Multiple Sclerosis (PACTRIMS). Bali, 2010
38. Isobe N, Yonekawa T, Matsushita T, Kawano Y, Masaki K, Chen S, Smith B R, Kira J:

- Usefulness of flowcytometry and enzyme-linked immunosorbent assay for detecting anti-aquaporin-4 antibody. 135th Annual Meeting of American Neurological Association. San Francisco, 2010
39. Matsushita T, Isobe N, Kawajiri M, Mogi M, Tsukuda K, Horiuchi M, Kira J: CSF angiotensin II and angiotensin-converting enzyme levels in anti-aquaporin-4 autoimmunity. European Committee for Treatment and Research In Multiple Sclerosis (ECTRIMS). Göteborg, 2010
  40. Kira J, Matsuoka T, Suzuki SO, Yonekawa T, Masaki K, Tabira T, Iwaki T, Wu XM, Matsushita T: Extensive Aquaporin-4 Loss in Baló's Concentric Sclerosis: Anti-Aquaporin-4 (AQP4) Antibody-Independent Astrocytopathy in Baló's Concentric Sclerosis. European Committee for Treatment and Research In Multiple Sclerosis (ECTRIMS). Göteborg, 2010
  41. Isobe N, Fang L, Yoshimura S, Yonekawa T, Matsushita T, Masaki K, Doi H, Kira J: Interleukin-7 receptor alpha gene polymorphism influences multiple sclerosis risks in Asians. European Committee for Treatment and Research In Multiple Sclerosis (ECTRIMS). Göteborg, 2010
  42. Kira J: Autoimmunity in Patients with MS & NMO in Japan. European Charcot Foundation Symposium 2010. Italy, 2010
6. Kira J: Neuromyelitis optica and opticospinal multiple sclerosis: mechanisms and pathogenesis. *Pathophysiology* 18: 69-79, 2011

著書

1. Lisak R, Kira J: Multiple sclerosis. *International Neurology. A Clinical Approach*. 366-374, 2009

8. 知的所有権の出願・取得状況  
なし

総説

1. Kira J: MS: prevention of neural damage by early intervention. *Lancet Neurology* 7: 3-5, 2008.
2. Kira J: Neuromyelitis optica and Asian phenotype of multiple sclerosis. *Annals of the New York academy of sciences* 1142: 58-71, 2008.
3. Kira J, Ishizu T, Osoegawa M: Multiple sclerosis in Japan: nationwide surveys over 30 years. *Neurology Asia* 13: 131-143, 2008
4. Polman C, Miller D, Weinshenker B, Filippi M, Banwell B, Cohen J, Freedman M, Galetta S, Hutchinson M, Johnson R, Kappos L, Kira J, Lublin F, McFarland H, Montalban X, Panitch H, Richert J, Reingold S: Differential Diagnosis of Suspected Multiple Sclerosis: A Consensus Approach. *Multiple Sclerosis* 14: 1157-1174, 2009.
5. Kira J, Matsushita T, Isobe N, Ishizu T: Opticospinal multiple sclerosis in Japanese. *Neurology Asia* 13: 167-173, 2010.

分担研究分担者：所属施設 千葉大学大学院医学研究院神経内科学  
氏名 桑原 聡

## 1. 研究目的

髄鞘をターゲットとする脱髄疾患の多発性硬化症 (multiple sclerosis: MS) と異なり、視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica: NMO) ではアストロサイトの障害が主体と考えられている。また MS の再発予防に有効である interferon- $\beta$  製剤が、NMO では無効または再発を助長する可能性があり、再発予防にはステロイドの内服が有効など、両疾患の治療反応性に相違がみられ、病態の相違が示唆される。細胞性免疫が主体の疾患と考えられている MS とは異なり、NMO は抗 AQP4 抗体の存在より、液性免疫が病態の首座と想定されるが、明確な結論は出ていない。

サイトカインプロファイル、あるいは神経画像の面から、NMO・MS の免疫学的基盤の差異を検討すること及び NMO の病態におけるサイトカインの関与およびバイオマーカーとしての意義を明らかにすることを目的とした。

## 2. 研究方法

### (1) 対象

NMO患者31例(女性31例、年齢中央値48.7歳)、MS患者29例(女性22例、年齢中央値30.6歳)を対象とした。NMOはWingerchukの診断基準<sup>4)</sup>に、MSはMcDonald診断基準<sup>5)</sup>に基づいて診断した。疾患対照として非炎症性神経変性疾患

(other non-inflammatory neurological disorders: ONDs)18例を対象とした。上記患者の髄液 (CSF)・血清ペアを使用し、NMO, MS は急性期治療前の検体を使用した。

### (2) 方法

Bio-Plex サスペンションビーズアレイシステム (BIO-RAD 社) を用いて 27 種類の急性期髄液中のサイトカインの測定を行い、NMO の臨床 parameters との相関を、Spearman の相関係数を用いて検討した。また NMO の髄液中で上昇していたサイトカイン項目については、血清濃度も測定した。

また神経画像的検索として経時的に脳・脊髄 MRI 所見を検討した。

## 倫理面への配慮

本研究に際しては、千葉大学大学院医学研究院および医学部附属病院の倫理規定を遵守して行った。血清、髄液検体の利用に関しては患者からはインフォームド・コンセントを得た。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。

## 3. 研究結果および考察

27 種類のサイトカイン・ケモカインのうち、NMO の髄液では IL-1ra、IL-6、IL-8、IL-13、G-CSF、IL-10 が上昇しており、一方 MS の髄液では IL-9、FGF-b、GM-CSF、MIP-1b、TNF- $\alpha$ 、IL-10 が上昇していた。NMO 髄液中で上昇していたサイトカインのうち、血清では IL-6 のみが上昇していたが、髄液血清比が著明に上昇しており、IL-6 は主に中枢で産生されていると考えられた。また髄液中 IL-6 レベルは髄液中 GFAP ( $r=0.93$ )、髄液細胞数 ( $r=0.64$ )、抗 AQP4 抗体 ( $r=0.31$ ) と相関がみられた。

NMO では主に Th2 系、Th17 系、Treg 系、MS では Th1 系、Treg 系のサイトカインの上昇を認め、両疾患のサイトカインプロファイルは異なっていた。しかし IL-17 や IL-4 に有意な差はなく、NMO において Th17、Th2 が病態に関与しているかどうかは慎重に判断する必要があると考えられた。NMO において CSF IL-6 は著明に高値で、臨床 parameter と比較的よく相関していた。IL-6 は EAE において炎症反応を悪化させ<sup>6)</sup>、IL-6 をノックアウトすると EAE の発症が抑制されることや、IL-6 をラットの脊髄クモ膜下腔に投与すると、NO、PARP の活性化を介して軸索障害と脱髄を起こすこと<sup>7)</sup>などが報告されており、IL-6 が直接的に中枢神経の障害に関与している可能性も考えられた。

NMO において IL-6 は中枢での炎症反応、アストロサイトの障害、抗 AQP4 抗体産生など NMO の病態と関係しており、NMO の biomarker として有用な可能性がある。IL-6 の産生機序、病態への関与を解明するためにはモ

デルマウスなどを用いた、さらなる研究の蓄積が必要と考えられる。

また神経画像的検討として NMO では淡い辺縁を有する「cloud-like enhancement」という特異的な造影 MRI 所見が認められることを明らかにした。

#### 4. 研究成果の学術的・国際的・社会的意義

NMO では主に Th2 系、Th17 系、Treg 系、MS では Th1 系、Treg 系のサイトカインの上昇を認め、両疾患のサイトカインプロファイルは異なることを明らかにした。これらの結果は特定のサイトカインが NMO、MS の疾患活動性のバイオマーカーとして臨床応用できる可能性を示している。またこれらの疾患の再発予測に用いて早期治療による症状の軽症化に寄与するものと思われる。また今回の検討で見出された MRI 所見である「cloud-like enhancement」は NMO、MS の診断に有用であり、今後広く診療に普及していくものと思われる。

これらの結果は国際誌に掲載されており、国際的意義を有するものと思われる。

#### 5. 今後の展望

今回の知見をさらに発展させるべく、次の段階の検討を進めている。サイトカイン・ケモカインプロファイル、脳・脊髄 MRI を駆使して診療において早期診断、早期治療、予後の改善に役立てるべく診療において実践を進める。

#### 6. 結論

NMO と MS では、それぞれサイトカイン・ケモカインプロファイル、脳・脊髄 MRI 所見に特異的所見が認められる。これらにより病態解明、早期治療寄与するものと考えられる。

#### 7. 研究発表

##### (1) 国内

口頭発表	2 1 件
原著論文による発表	5 件
それ以外（レビュー等）による発表	8 件

そのうち主なもの

発表論文

1. 桑原聡： CIDP の電気生理学的特徴. 神経内科 2010;72:293-296.

2. 桑原聡：難治性末梢神経障害の治療の進歩と展望：免疫性ニューロパチーと Crow-Fukase 症候群を中心に. 臨床神経 2010;50:219-224.

##### (2) 海外

口頭発表	5 件
原著論文による発表	1 7 件
それ以外（レビュー等）による発表	8 件

そのうち主なもの

発表論文

1. Uzawa A, Mori M, Hayakawa S, Masuda S, Nomura F, Kuwabara S. Expression of chemokine receptors on peripheral blood lymphocytes in multiple sclerosis and neuromyelitis optica. BMC Neurol 2010;10:113.
2. Uzawa A, Mori M, Arai K, Sato Y, Hayakawa S, Masuda S, Taniguchi J, Kuwabara S. Cytokine and chemokine profiles in neuromyelitis optica: significance of interleukin-6. Mult Scler 2010;16:1443-52.
3. Uzawa A, Mori M, Ito S, Kuwabara S. Neurological picture. Isolated abducens and facial nerve palsies due to a facial collicular plaque in multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2011;82:85-6.
4. Uzawa A, Mori M, Hayakawa S, Masuda S, Kuwabara S. Different responses to interferon beta-1b treatment in patients with neuromyelitis optica and multiple sclerosis. Eur J Neurol 2010;17:672-6.
5. Uzawa A, Mori M, Iwai Y, Kobayashi M, Hayakawa S, Kawaguchi N, Kuwabara S. Association of anti-aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica with myasthenia gravis. J Neurol Sci 2009;287:105-7.
6. Ito S, Mori M, Makino T, Hayakawa S, Kuwabara S. "Cloud-like enhancement" is a magnetic resonance imaging abnormality specific to neuromyelitis optica. Ann Neurol 2009;66:425-8.



**8. 知的所有権の出願・登録状況**

特許取得・実用新案登録：なし

## 1. 研究目的

多発性硬化症(multiple sclerosis: MS)はヒトにおける中枢神経の脱髄疾患であり、その発症機序に中枢神経系の髄鞘に対する自己免疫が関与していると考えられている。MSでは自己免疫を誘導する因子は不明であるが何らかのウイルス感染がその引き金になっているものと考えられている。この観点より感受性マウスにMSに酷似した脱髄性病変を引き起こすタイラー脳脊髄炎ウイルス(Theiler's murine encephalomyelitis virus: TMEV)による免疫性脱髄疾患の動物実験モデル(TMEV-induced demyelinating disease: TMEV)はMSの病因の解明及び治療の開発に非常に有用である。我々はこれまでの研究で、TMEV-IDDにはTh1及びTh17細胞が重要な役割を果たしていることを示してきた。

最近Notchシグナルは神経、造血、血管、体節など様々な器官の発生分化に重要であり、さらに、T cellの胸腺での発生や、T cellの活性化に重要な役割があると注目されている。我々は今回、TMEV-IDDにおけるNotchのリガンドであるDeltaの影響を、抗Delta4抗体および抗Delta1抗体を用いて検討した。

また、CD70分子はTNF/TNF-receptor familiesに属する細胞表面分子であり、CD27-CD70 interactionはT細胞やB細胞の反応に重要な分子であると考えられており、自己免疫疾患においても重要な役割を果たしていると考えられている。そこで我々は自己

免疫疾患とされているMSの慢性進行性のウイルス動物実験モデルであるTMEV-IDDを用いて、抗CD70抗体の効果をも検討した。

一方PD-1はT細胞、B細胞、抗原提示細胞上に発現する抑制性の共刺激受容体である。抗原提示細胞上のリガンドであるPD-L1とT細胞上のPD-1が反応することにより、T細胞の活性化を抑制することが明らかとなっている。またウイルス感染細胞の免疫機構からの逃避にPD-1/PD-L pathwayが関与していることが示されている。そこで我々は、TMEVを用いて、in vitro並びにin vivoレベルにてPD-1/PD-Lの役割をも検討した。

## 2. 研究方法

①SJL/Jマウスの大腿骨から骨髓を採取し、GM-CSFにてBMDCを誘導した。BMDCをTMEVで刺激し、各種サイトカインおよびサイトカインに対するリガンドのmRNA発現量をreal-time PCR法にて測定した。

②SJL/Jマウス雌6週齢の左大脳半球内にTMEV ( $1 \times 10^6$  PFU)を接種し、TMEV-IDDマウスを作製した。TMEV接種後第0日、第10日、第20日、第30日、第40日にそれぞれ脾臓・脊髄を採取し、各種サイトカインおよびサイトカインに対するリガンドのmRNA発現量をreal-time PCR法にて測定した。

③TMEV-IDDマウスを作製後、Induction phase抗体投与群としてTMEV接種3日前から抗サイトカイン抗体0.25mgを3日に1回

(計 6 回抗) 腹腔内投与した。Effector phase 抗体投与群として発症直前 (第 17 日目) から Induction phase 抗体投与群と同様に計 6 回抗サイトカイン抗体を投与した。なお、TMEV 接種後抗体投与を行わなかった群を Positive control 群とした。TMEV 接種後 34 日目に脾臓・脊髄を採取した。脊髄は HE、KB 染色にて組織学的に評価を行った。脾臓・脊髄からリンパ球を分離し、CD4+T 細胞における IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-4、IL-10、IL-17 の産生細胞を Flow cytometry にて測定した。脊髄の TMEV および IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-4、IL-10、T-bet、GATA3、ROR $\gamma$ t の mRNA 発現量を real-time PCR 法にて測定した。

#### (倫理面への配慮)

本研究における動物実験は本学動物取り扱い規定に則り、動物愛護の観点から、苦痛を最小限にするため可能な限り麻酔等を用いて苦痛の除去に努めた。

### 3. 研究結果および考察

Effector phase で抗 CD70 抗体を投与すると、control 群と比較して症状を有意に抑制した。また induction phase で抗体投与すると、control 群と比較して症状を悪化させる傾向にあったが有意な差はなかった。脾臓におけるサイトカイン産生細胞数は、TNF- $\alpha$  と IFN- $\gamma$  では症状が抑制されていた effector phase 群において増加する傾向が見られた。一方、IL-4・IL-10 は 3 群とも差は見られなかった。

TMEV のみを接種した group の発症率は 100%(7/7)に対し、抗 Delta4 抗体を投与した

effector group は 75%(6/8)と低下した。また control group に対し effector group では平均臨床スコアが抑制され、累積臨床スコアも control group が平均 18.6 に対し effector group は平均 7.8 であり著明に抑制した。脾臓からの CD4+サイトカイン産生細胞では control group に対し effector group では IL-10 産生細胞の増加が認められた。

一方 TMEV 感作により BMDC における Delta1 mRNA 量が有意に増加した。Anti-Delta1 mAb 投与により、TMEV-IDD における臨床症状が有意に低下した。組織学的検討では、Anti-Delta1 mAb 投与群において、血管周囲の炎症性細胞浸潤や脱髄が抑制されている傾向がみられた。脊髄・脾臓における各種サイトカイン、転写因子の mRNA 量には、Anti-Delta1 mAb 投与による有意差はなかった。Nonspecific IgG 投与群と比べ、Anti-Delta1 mAb 投与群の CD4+ T cell は、増殖能が有意に減少した ( $p<0.01$ )。

BMDC 上の PD-1/PD-L1 発現量は TMEV 感染によって有意に増加した。TMEV-IDD マウスでは、症状の進行に伴って PD-1/PD-L1 の発現量が増加した。Positive control 群と比較し、Effector phase 抗体投与群では臨床スコアが有意に増悪した。また、抗 PD-1 抗体 Effector phase 抗体投与群で脊髄の炎症性細胞浸潤並びに脱髄の増加が見られた。脊髄における TMEV の mRNA 量は Positive control 群と抗 PD-1 抗体投与群の間に有意差は見られなかった。脊髄における各サイトカイン mRNA 量に有意差は見られなかったが、Th2 転写因子である GATA3 のみ Effector phase 抗体投与群

で有意増加した。脾臓における IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-10、IL-17 産生細胞は、Effector phase 抗体投与群において有意に増加した。

#### 4. 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

タイラー脳脊髄炎ウイルス (Theiler's murine encephalomyelitis virus: TMEV) による免疫性脱髄疾患の動物実験モデル (TMEV-induced demyelinating disease: TMEV-IDD) は感染を契機として発症することが示唆されている MS の動物実験モデルとしては最適である。

本研究の成果は本邦で増加してきている多発性硬化症の分子標的治療のさきがけとなるものであり、治療に直接応用することが可能である。TMEV-IDD は MS の動物実験モデルとして最適である。にもかかわらず、ウイルスと免疫の両方を扱う研究機関が少なく、本研究は極めて重要である。本研究は生物製剤による多発性硬化症の治療に直接途を拓くものであり、国民の健康と福祉に多大の貢献をなすことが期待される

#### 5. 今後の展望

生物製剤による多発性硬化症の治療に直接途を拓くものであり、現時点ですでに動物実験での有用性が証明されており、安全性が確立されれば、今後 MS への臨床応用が有望であり、国民の健康と福祉に多大の貢献をなすことが大いに期待される。

#### 6. 結論

PD-1/PD-L は、TMEV-IDD の症状抑制に関与しており、今後 PD-1 pathway の agonist が MS の新たな治療薬として利用できる可能性が示唆された。

#### 7. 研究発表

##### (1) 国内

口頭発表 (5) 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 (4) 件

##### (2) 海外

口頭発表 (5) 件  
原著論文による発表 (7) 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) Yanagisawa S, Takeichi N, Kaneyama T, Yagita H, Taniguchi S, Kim BS, Koh CS.: Effects of anti-CD70 mAb on Theiler's murine encephalomyelitis virus-induced demyelinating disease. Brain Res. 1317:236-45, 2010.

2) Ahn M, Moon C, Jeong C, Matsumoto Y, Koh CS, Shin T.: Upregulation of erythropoietin in rat peripheral nervous system with experimental autoimmune neuritis. Brain Res. 28;1333:82-90. 2010

3) Ahn M, Jin JK, Moon C, Matsumoto Y, Koh CS, Shin T.: Glial cell line-derived

neurotrophic factor is expressed by inflammatory cells in the sciatic nerves of Lewis rats with experimental autoimmune neuritis. J Peripher Nerv Syst. 15(2):104-12, 2010

4) Takeichi N, Yanagisawa S, Kaneyama T, Yagita H, Jin YH, Kim BS, Koh CS.: Ameliorating effects of anti-Dll4 mAb on Theiler's murine encephalomyelitis virus-induced demyelinating disease. Int Immunol., 22(9):729-38. 2010

5) Aritake K, Koh CS, Inoue A, Yabuuchi F, Kitagaki K, Ikoma Y, Hayashi S.: Effects of human recombinant-interferon  $\beta$  in experimental autoimmune encephalomyelitis in guinea pigs. Pharm Biol. 48(11):1273-9, 2010

6) Ohkawara T, Nagase H, Koh CS, Nakayama K.: The amyloid precursor protein intracellular domain alters gene expression and induces neuron-specific apoptosis. Gene. 475(1):1-9.2011

7) Nagase H, Koh CS, Nakayama K.:  $\gamma$ -secretase-regulated signaling pathways, such as Notch signaling, mediate the differentiation of hematopoietic stem cells, Development of the Immune system, and peripheral immune

responses. Curr Stem Cell Res Ther. 2011 (in press)

#### 8. 知的財産の出願・登録状況

特許取得：なし

実用新案登録：なし

分担研究者：所属施設 広島市立広島市民病院神経内科

氏 名 郡山達男

## 慢性炎症性脱髄性多発神経炎患者における末梢神経の拡散テンソル画像を用いた検討

### 1. 研究目的

近年、MR 装置や撮像法の進歩により頭部以外でも比較的良好な拡散強調 MR 画像が得られるようになった。拡散テンソル画像は神経の微細構造の変化に鋭敏な手法と考えられ、末梢神経に対しても有用性が期待される。そこで、慢性炎症性脱髄性多発神経炎 (CIDP) 患者の末梢神経に拡散異常が認められるか否かを検討し、拡散異常が認められた場合、その程度と末梢神経伝導検査との相関を検討することを目的とした。

### 2. 研究方法

GE 社製 3 テスラ MR 装置を用い、下腿遠位部 (患者は症状の優位な側、健常者は両側) の拡散テンソル画像を撮像し、fractional anisotropy (FA) 画像を作成した。FA 画像上で、脛骨神経を含む関心領域を設定し、脛骨神経の最大 FA 値を測定した。患者群と健常者群との間で脛骨神経の FA 値の比較をおこない、また患者群においては FA 値と神経伝導検査 (神経伝導速度および振幅) との相関についても検討をおこなった。

#### (倫理面への配慮)

本研究は「臨床研究に関する倫理指針」に則って実施し、広島大学臨床研究倫理審査委員会の審査を受け承認を得た後、被験者に書面にて同意を取得し、匿名化を行った上で解析を行うなど個人情報保護に

ついては十分な配慮を行った。

### 3. 研究結果および考察

CIDP 患者の FA 値には健常者と比較して有意な低下が認められた。また、FA 値と末梢神経伝導検査での複合筋活動電位振幅との間には有意な正の相関が認められた。これらの結果から、CIDP 患者の末梢神経の異常が FA 値で検出可能であることが示唆され、本検査における拡散異方性は主として軸索の状態を反映すると推察された。

### 4. 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

CIDP 患者において、拡散テンソル画像による末梢神経障害の評価が可能であることを初めて明らかにした。あわせて拡散異方性が軸索障害の程度を反映している可能性を示した。これらの結果から、CIDP 患者においての新しい検査法が確立され、なおかつ、神経伝導検査での評価が困難である末梢神経近位部の評価に向けて道筋を開いたことは、社会的意義が深いと考える。

### 5. 今後の展望

CIDP 患者においての治療による拡散異方性の変化の検討を行うのと同時に、本検査法のその他の末梢神経疾患における臨床応用を進める予定である。

### 6. 結論

拡散テンソル画像は CIDP などの末梢神経障害において、末梢神経の新規の非侵襲的評価法として

有用であり、今後の臨床応用が期待できる検査方法である。

## 多発性硬化症における血管内皮前駆細胞の血中動態の解析

### 1. 研究目的

多発性硬化症 (MS) の病変形成と修復において血管内皮細胞は重要な役割を果たしている。そこで、MS の病変形成における血管内皮細胞の傷害と修復における血管内皮前駆細胞 (EPC) の意義を解析することを目的とした。

### 2. 研究方法

MS/視神経脊髄炎 (NMO) 患者血中においてEPCを測定し、血管内皮細胞の活性化/傷害の指標であるvon Willebrand因子 (vWF) とthrombomodulin (TM) およびEPCの動員に関与するとされているケモカインのstromal cell-derived factor-1 (SDF-1)、サイトカインのgranulocyte-colony stimulating factor (G-CSF)および血管内皮細胞の増殖因子のvascular endothelial growth factor (VEGF)やhepatocyte growth factor (HGF)との関連を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は「臨床研究に関する倫理指針」に則って実施した。被験者に対しては、本研究への参加により期待される効果および利益、不利益、起こりうる危険性を十分に説明し、その内容が理解された上で同意を得た。

### 3. 研究結果および考察

血中EPC数は急性期MS/NMOでは対照に比べて有意に低値であり、回復期や寛解期では対照と有意差がないことを明らかにした。MS/NMOの血中EPC数は血管内皮細胞の傷害の指標である血清TM濃度と

の間に有意の関連がみられたことから、MS/NMOにおいて血中EPCは血管内皮細胞の傷害を反映して動員されることが示唆された。MS/NMOにおいて、血中EPC数と血漿SDF-1濃度および血漿HGF濃度との間に関連の傾向がみられ、また血清TM濃度と血漿SDF-1濃度および血漿HGF濃度との間に有意の関連がみられた。これらの結果から、MS/NMOにおいて血中EPCは血管内皮細胞の傷害を反映して上昇したSDF-1およびHGFを介して動員されることが示唆された。

### 4. 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

MS/NMOにおいて血中EPC数は、急性期には低下し、寛解期には回復することを初めて明らかにし、EPCがMS/NMOの病変の形成や修復に関与する可能性を示した。さらに、MS/NMOにおいて血中EPCは血管内皮細胞の傷害を反映して上昇したケモカインのSDF-1および血管内皮細胞の増殖因子であるHGFを介して動員されることを示し、MS/NMOにおいて血中EPCの動態に関与する因子を明らかにした。

### 5. 今後の展望

MSの病変形成におけるEPCの動態を解析し、EPCの産生と動員に関与する因子を明らかにすることにより、MSの急性増悪に対するEPCを用いた治療の有用性を確立するために検討を進める予定である。

### 6. 結論

MS/NMOにおいて血中EPCは病変の形成と修復に関与している可能性がある。

### 7. 研究発表

#### (1) 国内

口頭発表 (14) 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 (6) 件

そのうち主なもの

発表論文

1. 郡山達男, 越智一秀, 松本昌泰: 日本人多発性硬化症の特性からみた治療上の問題点 膠原病合併例: シェーグレン症候群を中心として, 吉良潤一編, 多発性硬化症の診断と治療, 新興医学出版社, 東京, p237-247, 2008
2. 郡山達男: 多発性硬化症治療ガイドライン 2010: 膠原病合併 (Sjögren 症候群など), 「多発性硬化症治療ガイドライン」作成委員会編集, 医学書院, 東京, p110-125, 2010
3. 今村栄次, 山下拓史, 福原敏行, 長嶋和郎, 郡山達男, 時信弘: 中枢神経症状で発症した再発性多発軟骨炎にともなう血管周囲炎を主体とした髄膜脳炎の 1 剖検例. 臨床神経学 49(4): 172-178, 2009
4. 郡山達男: 多発性硬化症のインターフェロン導入時期: Clinically isolated syndrome (CIS) のときから導入. 内科 107(1):143-149, 2011
5. 郡山達男, 越智一秀, 松本昌泰: 多発性硬化症治療研究動向 IFN  $\beta$  治療と効果予測因子. 日本臨床 66(6): 1119-1126, 2008
6. 越智一秀, 郡山達男, 松本昌泰: 画像でみる神経疾患 末梢神経の超音波検査. Clinical Neuroscience 26(12): 1402-1403, 2008

学会発表

1. 越智一秀, 杉本太路, 石原佳代子, 中村毅, 大下智彦, 高橋哲也, 大槻俊輔, 山脇健盛, 郡山達男, 松本昌泰: 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎患者の神経肥厚の経時的変化. 第22回日本神経免疫学会学術集会, 東京, 2010
2. 杉本太路, 越智一秀, 中村毅, 高橋哲也, 宮地隆史, 山脇健盛, 郡山達男, 松本昌泰: Interferon  $\beta$  療法が施行された抗アクアポリン4

抗体陽性患者の解析. 第28回日本神経治療学会総会, 横浜, 2010

3. 越智一秀, 郡山達男, 宮地隆史, 中村毅, 大槻俊輔, 松本昌泰: 多発性硬化症様症状を伴った Sjögren 症候群に対する免疫グロブリン療法の効果. 第26回日本神経治療学会総会, 横浜, 2008
4. 越智一秀, 郡山達男, 宮地隆史, 中村毅, 大槻俊輔, 松本昌泰: 中枢神経障害を伴うシェーグレン症候群と多発性硬化症の比較検討. 第49回日本神経学会総会, 横浜, 2008
5. 池田順子, 西阪隆, 郡山達男, 松本昌泰: 重症筋無力症の胸腺上皮細胞におけるサイトケラチン発現に関する検討. 第49回日本神経学会総会, 横浜, 2008
6. 越智一秀, 郡山達男, 中村毅, 大槻俊輔, 松本昌泰: 抗アクアポリン4抗体陽性多発性硬化症に対するインターフェロン  $\beta$  の効果. 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 (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

発表論文

1. Kikuchi H, Mifune N, Niino M, Ohbu S, Kira J, Kohriyama T, Ota K, Tanaka M, Ochi H, Nakane S, Maezawa M, Kikuchi S: Impact and characteristics of quality of life in Japanese patients with multiple sclerosis. Qual Life Res 20(1): 119-31, 2011
2. Osoegawa M, Kira J, Fukazawa T, Fujihara K, Kikuchi S, Matsui M, Kohriyama T, Sobue G, Yamamura T, Itoyama Y, Saida T, Sakata K, Ochi H, Matsuoka T: Temporal changes and



geographical differences in multiple sclerosis phenotypes in Japanese: nationwide survey results over 30 years. *Mult Scler* 15(2): 159-73, 2009

3. Ishizu T, Kira J, Osoegawa M, Fukazawa T, Kikuchi S, Fujihara K, Matsui M, Kohriyama T, Sobue G, Yamamura T, Itoyama Y, Saida T, Sakata K: Heterogeneity and continuum of multiple sclerosis phenotypes in Japanese according to the results of the fourth nationwide survey. *J Neurol Sci* 280(1-2): 22-8, 2009

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

研究分担者：

東京大学医学部附属病院神経内科

清水 潤

## 1. 研究目的

炎症性筋疾患における筋炎自己抗体の頻度を調べ、抗 SRP 抗体陽性筋炎、抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎の臨床像と病理像の特徴をあきらかにする

## 2. 方法

対象は当施設で病理学的検討を行った炎症性筋疾患のうち、治療前血清を得られた 211 例。自己抗体は、リコンビナント Jo-1, PL-7, PL-12, SRP54, Mi-2, PM/Scl100 蛋白 (Diarect 社) を用いて、患者血清を反応させ、Dot blot 法により検出。抗ミトコンドリア抗体は Mesacup-2 テストミトコンドリア M2 キット (医学生物学研究所) を用い、ELISA 法で吸光度を測定した。

臨床情報は、カルテ記載と生検時の質問票を用い後方視的に把握した。筋病理像の顕微鏡検査は、骨格筋凍結標本を作成し、切片作成後ルーチン筋組織染色、抗 HLA class I Antigen 染色、抗 HLA class II Antigen 染色、抗 Leucocyte Common Antigen, CD45 染色、抗 C5b-9 染色 (全て DAKO) を施行。各種臨床所見、病理所見における抗体陽性群と陰性群の 2 群間比較には Graph Pad Prism5 を使用し、Mann-Whitney U test または Fisher's exact を用いた。

### (倫理面への配慮)

各被検者に対してその内容を説明し、文書による同意を得た上で実施した。(東京大学大学

院医学系研究科倫理申請 3041)

## 3. 研究結果および考察

### (1) 211 例における筋炎自己抗体の検出

各種自己抗体陽性症例が炎症性筋疾患全体に占めた割合は、抗 Jo-1 抗体が単独で陽性の症例が 21 例 (10.0%)、抗ミトコンドリア抗体が単独で陽性の症例が 21 例 (10.0%) と何れも最多であった。続いて、抗 Mi-2 抗体単独陽性症例と抗 SRP 抗体単独陽性症例が各々 10 例 (4.8%)、抗 PL-7 抗体単独陽性症例が 6 例 (2.9%)、抗 PL-12 抗体、抗 PM/Scl100 抗体陽性症例は各々全体の 2 例 (1.0%) であった。検索した 7 種の自己抗体のうち、二つの自己抗体を重複して陽性となった症例が 5 例存在し、全体の 2.5% を占めた。占めた (Figure 1)。

### (2) 抗 SRP 抗体陽性筋炎例

211 例中 9 例 (男性 2 例、女性 7 例) であり 4.3% であった。年齢は 40~73 歳に分布 (平均 ± SD 60.1 ± 11.8)。経過は 8 例で亜急性 (1~3 ヶ月) であったが、慢性例 (2 年) も 1 例認められた。筋力低下は四肢近位筋優位であった。また、嚥下障害を 7 例、心嚢水貯留を 2 例認められた。呼吸筋障害を 5 例に認め、うち 2 例では気管内挿管を要した。CK は 5000~15000 に分布 (平均 7374.0 ± 3475.0)。ステロイド治療への反応性が不良であり、免疫抑制剤の導入を行った症例は 5 例存在した。治療効果として退院時 CK が正常範囲まで低下した症例は 3 例あったが、4 例では 200~1800 台と依然高値であった。また退院時の ADL が車椅子移動、介助歩行レベルの症例も 1 例ずつ存在した (Table.1)。

病理所見では、9 例中 8 例で壊死性筋炎の像を示し (Figure 2)。抗 MHC-class I 抗原の筋細胞膜への発現亢進は乏しい例が多かった (7/9)。

超微形態観察では、4例で tubuloreticular profile を認めたが、小血管への C5b9 の沈着例は 0 例、5 例で破壊血管を認めた例は 5 例でその頻度は 7~15%であった(Table.2).

### (3) 抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎例

211 例中 23 例であり 10.9%であった。非連続症例の 5 例を加えた抗体陽性症例 28 例(男性 9 例, 女性 19 例)の発症年齢は 32~86 歳(53 ±13 歳)で、症状発現から生検までの期間(受診前期間)は 1~60 ヶ月(21 ±20 ヶ月)であった。また PBC 症例(症候性 2 例, 無症候性 13 例)であった。初発症状は、四肢筋力低下 18 例, 高 CK 血症 8 例, 2 型呼吸不全が 1 例, 関節痛 1 例であった。筋力低下の分布は近位筋優位であったが、頸部に目立つ例が 8 例(28.6%)存在した。嚥下障害は 3 例, 拘束性呼吸障害は 6 例に認められ、2 例で補助人工呼吸(NIPPV)を使用していた。不整脈・心伝導障害を認めた例は 9 例(60.0%)あり、カテーテルアブレーション術を 3 例, ペースメーカー挿入術を 1 例に施行していた。骨格筋萎縮を 14 例(82.4%)に認めた。抗ミトコンドリア抗体陰性群 188 例との比較では、抗体陽性群で有意に受診前期間が長く、不整脈・心伝導障害、左室収縮機能障害、骨格筋萎縮が有意に高頻度であった(Table 3).

病理所見では、慢性筋原性変化が主体であり、肉芽腫様炎症細胞浸潤を 28 例中 8 例(28.6%)に認めた(Figure 3)。抗ミトコンドリア抗体陰性群 188 例との比較では、抗体陽性群で筋線維の大小不同, Type2 線維萎縮, 筋内鞘の間質の増生, 肉芽腫様炎症細胞浸潤を有意に高頻度に認めた(Table 4).

抗ミトコンドリア抗体価と受診前期間は有意に相関し、抗体価が高いほど受診前期間が長いことが示された。

## 4. 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

自己抗体の陽性率に関して、過去に同様な検討はあるが本検討のような 200 例を超える大規模検討は少ない。211 例における自己抗体陽性率は、既報告での検討とほぼ一致した。従って、本検討の対象症例は、炎症性筋疾患症例のうち、比較的代表的な群を扱っているものと考えた。さらに、本検討により、抗ミトコンドリア抗体陽性症例は炎症性筋疾患の 10.9%を占めることが初めて示された。

抗 SRP 抗体陽性症例の検討では、亜急性の経過で嚥下障害、呼吸筋障害、心合併症をきたし治療抵抗性であるという特徴があきらかになった。過去の報告例と比較して、慢性経過症例が 1 例存在し、心嚢貯留例を 2 例認め臨床像の広がりがあきらかになった。さらに、病理学的所見に関しては既報告と異なり、小血管への補体沈着を認めた症例はなく、血管の超微形態観察の結果も血管障害機序は示唆されなかった。

本筋炎の血管の超微形態検討は本報告がはじめてである。また、本筋炎の病態機序には、細胞性免疫機序、血管障害機序のいずれも否定的であり、新たな機序を前提に検索をすすめる必要性を指摘した。

抗ミトコンドリア抗体陽性症例では、臨床的には、慢性経過をとり、不整脈・心伝導障害、左室収縮機能障害、骨格筋萎縮を有する頻度が高いという特徴が明らかになった。病理学的には、慢性筋原性変化に加え、肉芽腫性炎症所見を高頻度に認めることが明らかとなった。

本検討は抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎について系統的に検討した初めての報告である。

特徴的な臨床像、病理像より、抗ミトコンドリア抗体陽性症例は炎症性筋疾患の中で独立した一群を形成することが示唆された。

## 5. 今後の展望

### (1) 抗 SRP 抗体陽性筋炎例

- ① 抗 SRP 抗体陽性筋炎の臨床像の広がりをあきらかにする必要がある。
- ② 筋線維破壊機序に関しての、組織を用いての検討が必要である。細胞死、小胞体ストレスなどの障害系に関しての検討が必要である。

### (2) 抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎

- ① 今回、特徴的な臨床病理像をもつ独立した一群を形成することをはじめて指摘した。
- ② PBC の病理組織の特徴として肉芽腫様炎症細胞浸潤が特徴的である。PBC の発症機序との比較検討が必要である。

## 6. 結論

- ① 211 例の炎症性筋疾患の連続症例で Jo-1, PL-7, PL-12, SRP54, Mi-2, PM/Sc1100, 抗ミトコンドリア抗体の陽性頻度をあきらかにした。
- ② SRP 抗体陽性筋炎は亜急性の経過で嚥下障害, 呼吸筋障害, 心合併症をきたし治療抵抗性であるという特徴があきらかになった。臨床像の広がりに関する検討が必要である。
- ③ 抗ミトコンドリア抗体陽性症例は炎症性筋疾患の約 10% を占め、特徴的な臨床像と病理像より独立した一群を形成する。

## 7. 研究発表

### (1) 国内

#### そのうち主なもの

#### 論文発表

1. 清水 潤 悪性腫瘍関連筋炎 Brain and Nerve 62(4):427-432;2010
2. 清水 潤 膠原病・類縁疾患に伴う神経・筋障害の診断と治療 多発筋炎・皮膚筋炎 日本内科学会雑誌 99(8):45-52;2010

3. 久保田暁、清水 潤 Sporadic Inclusion body myositis. Annual Review 神経 2010 鈴木則宏ら 中外医学社 東京 2010 208-215
4. 橋本 明子、清水 潤 自己抗体を伴う炎症性筋疾患の筋病理 神経内科 71: 385-391; 2009
5. 清水 潤 多発筋炎・皮膚筋炎 Clinical Neuroscience Vol28:194-198 2010

#### 学会発表

1. 清水 潤 サルコイドミオパチーの筋病理所見～炎症性筋疾患の中での位置づけ～ 第 172 回日本サルコイドーシス／肉芽腫性疾患学会関東地方会, 東京, 2010
2. 清水 潤 抗 SRP 抗体陽性ミオパチーについて 第 2 回筋炎ワークショップ, 東京, 2010
3. 清水 潤 末梢神経障害の臨床と病理 第 38 回倉敷脳疾患研究会, 倉敷 2010
4. 清水 潤 筋炎の病理所見について 第 4 回膠原病臨床病理研究会, 東京, 2009

### (2) 海外

#### そのうち主なもの

#### 論文発表

1. Shimizu J, Hatanaka Y, Hasegawa M, Iwata A, Sugimoto I, Date H, Goto J, Shimizu T, Takatsu M, Sakurai Y, Nakase H, Uesaka Y, Hashida H, Hashimoto K, Komiya T, Tsuji S. IFN $\beta$ -1b may severely exacerbate Japanese optic-spinal MS in neuromyelitis optica spectrum. Neurology. 2010 Sep 8;75:1423-142
2. Takada K, Shimizu J, Kusunoki S. Apoptosis of primary sensory neurons in