

2008; 12 Vol.173, No.6 1714-1723

Kobayashi Z. Tsuchiya K. Uchihara T.
Nakamura A. Haga C. Yokoya O. Ishizu H.
Taki K. Akiyama H. Mizusawa H. Short
communication Interactable hiccup caused
by medulla oblongata lesions: A study of an
autopsy patient with possible neuromyelitis
optica. J. Neurol. Sci. 2009; 285 241-245

Ota K, Tsunemi T, Saito K, Yamanami F,
Watanabe M, Irioka T, Mizusawa H.
(18)F-FDG PET successfully detects spinal
cord sarcoidosis. J Neurol. 2009; 256
1943-1946

学会発表 22 件

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

研究分担者：長崎大学大学院医歯薬学総合研究科第一内科・神経内科)
本村政勝

1. 研究目的

重症筋無力症 (MG) の発症機序を研究し、その診断・治療法を開発する。

2. 研究方法

以下の3つの研究方法を用いた。

(1) **AChR MIR 抗体の臨床的意義**：我々は、アセチルコリン (AChR) の $\alpha 67-76$ 部分に結合するモノクロナル抗体を用いて、main immunogenic region (MIR) に対する阻害抗体測定を検討した。その結果、発症早期に測定することで眼筋型か全身型かを予想できる指標になる可能性を示した。さらには、MG 自験例について治療前後で AChR MIR 抗体価を経時的に測定し、その臨床的特徴について検討した。

(2) **実験的重症筋無力症ラットを用いた嚥下造影法に関する研究**：摂食・嚥下障害はMGの好発症状の一つであるが、嚥下障害の発症部位や機序に関しては不明な点が多い。一方、ヒトの摂食・嚥下機能に関する研究においては動物実験モデルの適応が困難な場合が多く、動物を対象とした基礎実験は少ない。そのため嚥下障害に対する薬物効果やリハビリテーション効果の証明は困難な場合が多かった。そこで、我々はラットの嚥下造影法による摂食・嚥下機能の研究モデルを考案し、実験的MGラットにおける摂食・嚥下機能の解析法を検討した。

(3) **新規病因自己抗体、Lrp4 抗体陽性重症筋無力症の発見**：我々は、アセチルコリン受容体 (AChR) 抗体陰性重症筋無力症 (MG) 患者から、新たな自己抗体 Low-density lipoprotein receptor-related 4 protein (Lrp4) 抗体を有する9症例を報告した。対象として、当研究室に保存されているMG/LEMS患者の血清を用いた。Lrp4 抗体測定法は、*Gaussia luciferase* (GL) で標識した細胞外領域 Lrp4 (Lrp4-GL) を抗原として用いる Luciferase reporter Immunoprecipitation assay を開発した。さらに、Lrp4-GL と FLAG-Agrin との受容体結合実験系に患者血清を加え、競合阻害を観察した。

(倫理面への配慮)

患者の血清サンプルや筋生検標本を用いる研究であるので、その取り扱いに関しては、倫理委員会を通じて患者情報保護を徹底する。

3. 研究結果および考察

(1) **AChR MIR 抗体の臨床的意義**：MGにおけるAChR MIR 抗体の臨床的意義を検討した。MIR 抗体価は、正常者73例の $\text{mean}+3\text{SD}$ 、20.2%をcut-off値とすると、眼筋型21例中3例(14.3%)、全身型40例中35例(87.5%)が陽性であった。MIR 抗体価を眼筋型と全身型に分けて解析したところ、眼筋型の $\text{mean}\pm\text{SD}$ は $15.2\pm 8.2\%$ 、全身型は $46.4\pm 20.4\%$ で有意な差がみられた ($p<0.001$)。2) MIR 抗体価陰性眼筋型は、治療経過を通して基準値以下であった。3) MIR 抗体価が上昇傾向である群は、寛解は13例中4例、低下が10%未満の群では14例中4例、低下が10~20%の群では13例中5例、20%以上低下した群では10例中8例であった。また、寛解群、MM群で比較したところ、治療前のMIR 抗体価では有意差はなかったが、寛解群では治療後に有意な抗体価の低下が見られた。以上より、MIR 抗体価は臨床経過やステロイド必要量などを決定する上で有用である可能性が示唆された。

(2) **実験的重症筋無力症ラットを用いた嚥下造影法に関する研究**：正常ラット5匹(正常群)の計測結果(平均値 \pm SD)は、初回嚥下時間 3.01 ± 1.14 秒、連続嚥下時間 3.52 ± 0.23 秒、咽頭・食道通過時間 2.00 ± 0.27 秒であった。連続嚥下時間における咀嚼回数は 15.6 ± 0.02 回であった。一方、mAb35を投与した4匹に関しては48時間後に軽度なMG (K. Poulas の分類1) を発症した(MG群)。MG群の結果は初回嚥下時間 21.92 ± 13.15 秒、連続嚥下時間 6.90 ± 2.53 秒、咽頭・食道通過時間 1.97 ± 0.07 秒であった。連続嚥下時間における咀嚼回数は 26.3 ± 6.35 回であった。また、MG群の連続嚥下時間は、正常群と比較して有意 ($P<0.05$) に延長した。我々が開発したラットの嚥下造影法はMG患者の嚥下障害の機序を解明する動物モデルになる可能性が考えられた。

(3) **新規病因自己抗体、Lrp4 抗体陽性重症筋無力症の発見**：Lrp4 抗体測定の結果として、1) 正常者100例の平均 $+4\text{SD}$ 、0.015 nMを正常上限値とすると、AChR 抗体陰性MG患者300例中9例がLrp4 抗体陽性で、抗体価は0.019~2.07 nM、平均0.65 nMであった。疾患コントロールとして、AChR 抗体陽性MG患者100例はすべて陰性、P/Q型LEMS患者101例中1例が弱陽性であった。2) 臨床像は、男女比4対

5、発症平均年齢 57 歳、全例が全身型で、胸腺腫合併は無かった。3) 受容体結合実験で、Agrin と Lrp4 の結合を Lrp4 抗体陽性患者血清が用量依存性に阻害した。以上より、Agrin の受容体である Lrp4 に対する自己抗体は、AChR/MuSK 抗体に次ぐ、第 3 番目の MG 病因自己抗体になる可能性が示された。

4. 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

神経内科グループは、本邦の重症筋無力症 (MG)・Lambert-Eaton筋無力症候群 (LEMS) を診断・治療・研究する上で、センターとしての役割を担っている。現在、この疾患のネットワークを活用し、MG、LEMS などの自己抗体病を中心とした研究を行なっている。また、本邦では、このように継続的に神経筋接合部疾患の研究を行っている施設はほとんど無い。

5. 今後の展望

(1) AChR MIR 抗体の臨床的意義：これまでの研究は、後ろ向きであったので、今後は前向き研究を行い、得られた結果のエビデンスレベルを高くする。その後、眼筋型か全身型の判定や、MIR 抗体価は臨床経過やステロイド必要量などを決定する上で有用であることを証明したい。

(2) 実験的重症筋無力症ラットを用いた嚥下造影法に関する研究：嚥下障害が主体である MuSK 抗体陽性動物モデルを作製し、今回の結果を参考にして、MG 動物の摂食・嚥下障害を評価し、MuSK 抗体の作用機序や病態を解明する。

(3) 新規病因自己抗体、Lrp4 抗体陽性重症筋無力症の発見：Lrp4 抗体陽性の症例数を増やし、その臨床像を確立し、さらには、神経筋接合部の病態を解明したい。

6. 結論

今後も、新しい自己抗体測定法を開発し、MG の診断・治療に役立てたいと考えている。

6. 研究発表

1) 国内

口頭発表 (18) 件
 原著論文による発表 (3) 件
 それ以外 (レビューなど) の発表 (17) 件

そのうち主なもの

論文発表

- 1) 福留隆泰, 松尾秀徳, 本村政勝: 微小電極法を用いた MuSK-MG 発症機序の検討. 臨床神経生理学 37(2): 49-55, 2009
- 2) 塩山実章, 上田治夫, 青松宏美, 三井良之, 内木義人, 鮫島謙一, 船内正憲, 白石裕一, 本村政勝, 楠進: 抗 MuSK 抗体陽性の重症筋無力症にネフ

ローゼ症候群が合併した 1 例. 臨床神経学 49 (7): 424-427, 2009

- 3) 藤盛寿一, 遠藤 実, 入野樹美, 志賀裕正, 白石裕一, 本村政勝, 丹野 尚, 久永欣哉, 糸山泰人再発に伴い難治化した抗VGKC抗体陽性脳炎の1例. BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩 2010;62:1252-1257.
- 4) 本村政勝: 【傍腫瘍性神経症候群 診断と治療の進歩】 障害部位・病態による臨床病型 神経筋接合部の障害. 日本内科学会雑誌 97 (8): 1778-1783, 2008
- 5) 本村政勝 【傍腫瘍性神経筋疾患update】 重症筋無力症 病原性のある自己抗体は何か. BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩 2010;62:411-418 他

学会発表

- 1) 本村政勝, 石飛進吾, 辻野 彰, 福田 卓, 徳田昌紘, 立石洋平, 佐藤克也, 西浦義博, 吉村俊朗, 江口勝美: 重症筋無力症の嚥下機能評価に関する検討第 49 回日本神経学会総会 2008. 5. 15-5. 17 横浜
- 2) 本村政勝, 石飛進吾, 柘田智子, 徳田昌紘, 福田卓, 六倉和生, 佐藤克也, 辻野 彰, 吉村俊朗, 江口勝美: アセチルコリン受容体 α 67-76 抗体と MG 嚥下障害に関する検討第 50 回日本神経学会総会 2009. 5. 20-5. 22 仙台
- 3) 本村政勝, 石飛進吾, 江田万恵, 柘田智子, 中田るか, 徳田昌紘, 福田 卓, 辻野 彰, 吉村俊朗, 江口勝美 実験的重症筋無力症ラットを用いた嚥下造影法に関する研究 日本神経学会総会 2010. 5. 20-5. 22 東京 他

2) 海外

口頭発表 (3) 件
 原著論文による発表 (9) 件
 それ以外 (レビューなど) の発表 (0) 件

そのうち主なもの

論文発表

- 1) Tsuda E, Imai T, Matsumura A, Hisahara S, Nonaka M, Shiraishi H, Motomura M, Shimohama S Thyrotoxic myopathy mimicking myasthenic syndrome associated with thymic hyperplasia Intern Med 2008; 47: 445-447
- 2) Nakamura M, Yabe I, Sato K, Nakano F, Yaguchi H, Tsuji S, Shiraishi H, Yoneda M, Tanaka K, Motomura M, Sasaki H: Transient subacute cerebellar ataxia in a patient with Lambert-Eaton myasthenic syndrome after intracranial aneurysm surgery. Clin Neurol

Neurosurg 2008;110 : 480-483.

- 3) Nakamura H, Usa T, Motomura M, Ichikawa T, Nakao K, Kawasaki E, Tanaka M, Ishikawa K, Eguchi K: Prevalence of interrelated autoantibodies in thyroid diseases and autoimmune disorders. J Endocrinol Invest 2008; 31: 861-865.
- 4) Suzuki S, Utsugisawa K, Yoshikawa H, Motomura M, Matsubara S, Yokoyama K, Nagane Y, Maruta T, Satoh T, Sato H, Kuwana M, Suzuki N. Autoimmune targets of heart and skeletal muscles in myasthenia gravis. Arch Neurol. 2009 66:1334-1338
- 5) Yanagawa Y, Hongo Y, Shiozaki H, Kamakura K, Sonoo M, Motomura M. Muscle-specific tyrosine kinase-antibody-positive myasthenic crisis with detailed electrophysiologic studies. Am J Emerg Med. 2009 27:754
- 6) Ueda T, Kanda F, Kobesho H, Hamaguchi H, Motomura M. 'Dropped head syndrome' caused by Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Muscle Nerve. 2009 40:134-136.
- 7) Nakamura H, Okada A, Kawakami A, Yamasaki S, Ida H, Motomura M, Imanishi D, Eguchi K. Isoniazid-triggered pure red cell aplasia in systemic lupus erythematosus complicated with myasthenia gravis. Rheumatol Int. 2010;30:1643-1645.
- 8) Morimoto M, Osaki T, Nagara Y, Kodate M, Motomura M, Murai H. Thymoma with Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Ann Thorac Surg. 2010;89:2001-2003.
- 9) Tsuda E, Imai T, Hozuki T, Yamauchi R, Saitoh M, Hisahara S, Yoshikawa H, Motomura M, Shimohama S. Correlation of bite force with

excitation-contraction coupling time of the masseter in myasthenia gravis. Clin Neurophysiol 2010;121:1051-1058.

学会発表

- 1) Motomura M, Nakata R, Masuda T, Tokuda M, Eguchi K, Yoshimura T, Shiraishi H. MuSK-antibody positive Myasthenia Gravis and associated autoimmune diseases. 12th International Congress on Neuromuscular Diseases 2010. 7. 17-7. 22, Napoli - Italy
- 2) Masuda T, Motomura M, Nakata R, Tokuda M, Fukuda T, Eguchi K, Yoshimura T, Tsujihata M, Utsugisawa K. Antibodies against main immunogenic region (MIR) of the nicotinic acetylcholine receptor and ocular Myasthenia Gravis. 12th International Congress on Neuromuscular Diseases 2010. 7. 17-7. 22, Napoli - Italy
- 3) Yoshimura T, Ito M, Honda Y, Fukudome T, Eric K, Okada N, Takeda S, Motomura M, Tsujino A, Masuda T, Fukuda T, Yoshimura S, Ohno K. Significance of Fine structures in Motor End-plate in mice with a collagenous subunit called Q (ColQ)-deficient mutant mice. 12th International Congress on Neuromuscular Diseases 2010. 7. 17-7. 22, Napoli - Italy

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

分担研究者：所属施設 国立精神・神経医療研究センター神経研究所免疫研究部

氏名 山村隆

研究協力者：所属施設 国立精神・神経医療研究センター神経研究所免疫研究部

氏名 千原典夫、荒浪利昌

視神経脊髄炎 (NMO) における Plasmablast の役割

1. 研究目的

NMO は主に視神経炎と脊髄炎を繰り返す中枢神経系の炎症性神経疾患である。NMO と多発性硬化症 (MS) は治療薬に対する反応性が異なり、両者を鑑別することは臨床の要点である。近年 NMO ではアストロサイト到高発現する水チャネルであるアクアポリン 4 (AQP4) に対する自己抗体が疾患特異的に上昇することが明らかになった。さらに臨床、病理、あるいは動物モデルの解析から、抗 AQP4 抗体はそれ自体がアストロサイト障害を惹起し病態に関与することが示唆されており、抗 AQP4 抗体陽性患者で NMO の診断基準を満たさない者も NMO spectrum disorder (NMOSD) として同様の病態であるとする考えが広がっている。しかし抗 AQP4 抗体産生のメカニズムは未だに不明であり、病態に特化した治療法はない。今回我々は末梢血 B 細胞における抗 AQP4 抗体産生細胞群の同定に加えて、抗体産生を抑制する治療モデルの検討を行った。

2. 研究方法

本研究では年齢・性別をマッチさせた健常人 20 例、抗 AQP4 抗体陽性患者 (以下、抗体陽性患者) 24 例 (内 16 例は Wingerchuk 2006 の NMO 診断基準 1) を満たし、8 例は満たさない再発性脊髄炎もしくは再発性視神経炎)、McDonald 診断基準 2) を満たし RRMS の臨床病型をとる通常型 MS 患者 (以下、MS 患者) 17

例を対象とした。各々の末梢血単核球を分離し B 細胞亜分画の頻度をフローサイトメトリー (FACS) で解析した。また、B 細胞亜分画を単離し、その分子発現パターンおよび形態学的特徴を解析した。また培養上清中の抗 AQP4 抗体価はヒト AQP4 強制発現細胞を用いて FACS により測定した。次に B 細胞刺激性サイトカインを用いてその抗 AQP4 抗体産生への効果を解析した。

(倫理面への配慮)

本研究においては、NCNP の倫理委員会の承認を得た上で、全ての患者から書面によるインフォームドコンセントを得た上で採血を行った。全ての患者の個人情報、分担研究者により、NCNP 病院において連結可能匿名化され、施錠可能なキャビネットに保管、管理されている。

3. 研究結果

抗 AQP4 抗体陽性患者の末梢血における異常 B 細胞の増加

抗体陽性患者では全 B 細胞に占める CD19^{int}CD27^{high}CD38^{high}CD180⁻の細胞割合が健常人や MS 患者と比して有意に多く ($P < 0.01$)、NMO の再発時にはこの細胞の割合がさらに増加していた。また、プレドニゾロン内服治療を受けている抗体陽性患者と MS 患者におけるこの細胞割合も有意に抗体陽性患者で高かったことから、この細胞群は治療

と関係なく NMO 病態への関連が示唆された。この細胞群は他の B 細胞より大型で偏在した核と豊富な細胞質を持ち形質細胞[plasma cell]様であったが、核が比較的大きく、クロマチン凝集が十分でないことから Plasmablast (PB) と考えられた。その転写因子発現パターンも PB の特徴を有していた。

PB は抗 AQP4 抗体産生細胞である

次に、PB による抗 AQP4 抗体産生能を評価するため B 細胞亜分画を単離しインターロイキン 6 (IL-6) 存在下で培養し、培養上清中に産生された抗 AQP4-IgG 抗体についてヒト AQP4 強制発現細胞を用いた間接蛍光抗体法で測定したところ、PB は自律的に抗 AQP4 抗体を産生することが明らかになった。さらに別のポリクローナルな刺激を加えると mB も IgG を産生したが、その中に抗 AQP4 抗体は検出できなかった。同様の刺激で PB は mB と同程度の IgG を産生し、その中に抗 AQP4 抗体を含んでいることが明らかとなった。これらから PB が末梢血における主な AQP4 抗体産生細胞であると考えられた。

PB の生存や抗 AQP4 抗体産生は IL-6 シグナルに依存する

PB の活性化に影響を与える因子を同定するため PB を B 細胞刺激性サイトカイン (IL-6、BAFF、APRIL) 存在下で培養したところ、IL-6 のみが PB の生存を促進した。また IL-6 は抗 AQP4 抗体産生を促進し、その効果は抗 IL-6 受容体抗体で阻害された。さらに患者血清存在下の末梢血単核球細胞培養において、抗 IL-6 受容体抗体により PB は減少し、特に血清 IL-6 高値の患者では著明であった。他の B 細胞亜分画には影響がなかった。これらの結果から、NMO に対して PB を標的とした抗 IL-6 受容体抗体療法が有望であると考えられた。

4. 考察

NMO では抗 AQP4 抗体が病態を悪化させることが示唆されている。この病態に特化した治療法としては抗体産生の抑制が有望であるが、現状はステロイド中心の全身治療である。今回、我々は抗 AQP4 抗体産生細胞である PB の特徴を解析し、同細胞を標的とする IL-6 受容体阻害療法の可能性を示した。

5. 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

NMO における抗 AQP4 抗体産生細胞を同定したことは、自己抗体産生機構の解明に向けた第一歩として、学術的に多大な意義があると考えられる。同時に臨床的にも NMO の新たな治療オプションの可能性を示した意義も大きい。また、論文発表と同時にマスコミにも取り上げられ、神経難病についての社会的認知を高めた意義も大きいと考えられる。

6. 今後の展望

PB のフェノタイプ解析をはじめとする、NMO 病態形成における、PB の役割の更に詳細な解析とともに、NMO における PB 増加機序の解析を進めて行く予定である。

7. 結論

今回我々は、世界に先駆けて、NMO 患者末梢血中に主要な抗 AQP4 抗体産生 B 細胞、PB を同定した。さらに PB の生存因子として、IL-6 が重要である可能性を示した。

8. 研究発表

原著論文：1 件

総説：和文 2 件

海外学会発表：3 件

国内学会発表：2 件

原著論文

Chihara N, Aranami T, Sato W et al. (2011)

Interleukin 6 signaling promotes anti-aquaporin 4 autoantibody production from plasmablasts in neuromyelitis optica. Proc Natl Acad Sci U S A 108 (9): 3701-3706

総説

- 1) 千原 典夫、山村 隆 (2010) 「神経疾患と炎症 - 多発性硬化症を中心に -」、『最新医学』、最新医学社、11月号、2390-2395
- 2) 千原 典夫、山村 隆 (2010) 「神経疾患と分子マーカー：多発性硬化症」、『Clinical Neuroscience』、中外医学社、28巻12号、1396-1399

主な学会発表

- 1) Chihara N, Aranami T, Sato W et al. Plasma cell-like B cells produce aquaporin 4 autoantibody in neuromyelitis optica. Kyoto: Neuroimmunology Kyoto Conference 2010, P-9
- 2) Chihara N, Aranami T, Sato W et al. Auto-reactive anti-aquaporin 4 antibodies are secreted from peripheral plasma cell-like B cells in neuromyelitis optica. Kobe: 14th International Congress of Immunology 2010, PP-038-38
- 3) Chihara N, Aranami T, Sato W et al. Plasma

cell-like B cells produce aquaporin 4 autoantibody in neuromyelitis optica. Barcelona: 10th International Congress of Neuroimmunology 2010, PS16

- 4) 千原 典夫、佐藤 和貴郎、荒浪 利昌ら「視神経脊髄炎(NMO)におけるB細胞の役割について」東京：第51回日本神経学会総会 2010, A14-1082
- 5) 千原 典夫、佐藤 和貴郎、荒浪 利昌ら「視神経脊髄炎(NMO)におけるB細胞の役割について」東京：第22回日本神経免疫学会学術集会 2010, W1-3

9. 文献

Wingerchuk DM et al. (2006) Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. Neurology 66: 1485-1489

Polman CH et al. (2005) Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". Ann Neurol 58: 840-846

10. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)
なし。

分担研究者：所属施設 国立精神神経センター神経研究所免疫研究部

氏 名 山村隆

1. 研究目的

多発性硬化症 (MS) の動物実験モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) においては、近年 IL-17 を産生する CD4 陽性 T 細胞 (Th17 細胞) が病原性 T 細胞であることが確立された。しかし、Th17 細胞のケモカインに対する遊走能やケモカイン受容体レパトアは不明であった。本研究の目的は、Th17 細胞が発現するケモカイン受容体を同定し、ケモカインに対する遊走能を明らかにし、Th17 細胞の、MS 病巣への遊走の制御機構を解明することである。

2. 研究方法

- #1. 対象として、健常者 10 例と MS 患者 8 例の末梢血単核球 (PBMC) を用いた。
- #2. PBMC を種々の蛍光色素標識抗体で染色し、T 細胞上のケモカイン受容体発現をフローサイトメトリーにより測定した。
- #3. ケモカイン受容体発現パターンに基づく種々の T 細胞亜分画を、磁気ビーズを用いて分離し、PMA と Ionomycin で刺激し、培養上清中の IFN- γ および IL-17 産生量を ELISA 法で測定した。
- #4. サイトカイン産生能以外の T 細胞分化の特徴を解析するため、Th1 細胞分化に必須の転写因子 T-bet、および生体内での Th17 細胞に必須のサイトカイン IL-23 の受容体 (IL-23R) 発現を解析した。
- #5. T 細胞亜分画のケモカインに対する遊走特性を解析するため、メモリー T 細胞を Transwell の上層に撒き、下層に PBS あるいは CCR2 リガンド CCL2 を加えて遊走させた後、上層及び下層の細胞を回収、PMA

と Ionomycin で刺激して、IL-17 産生能を測定した。

#6. 我々とは異なる研究グループから報告のあった、ヒト Th17 細胞集団 (CCR4+CCR6+) と、我々が同定した、CCR2+CCR5-Th17 細胞のフェノタイプならびにサイトカイン産生能を比較した。

(倫理面への配慮)

本研究においては、全ての患者から書面によるインフォームドコンセントを得た上で採血を行った。また、患者から得られた情報は、当研究部でのみ使用し、厳重に保管されている。

3. 研究結果および考察

- #1. PBMC 中の T 細胞を CCR2 陽性と陰性分画に分離し、IL-17 産生能を比較したところ、陽性分画が有意に高い産生能を示した。このことから、IL-17 産生性 T 細胞は、CCR2 陽性であると考えられた。
- #2. CCR2 陽性分画のケモカイン受容体発現を更に解析したところ、CCR5 陽性と陰性が存在することが分かった。
- #3. CCR2+CCR5- と CCR2+CCR5+ 分画のサイトカイン産生能を比較すると、前者は、IL-17 産生能が高く、IFN- γ 産生能が低く、後者は、IL-17 産生能が低く、IFN- γ 産生能が高いことが判明した。従って、CCR2+CCR5- 分画が、ヒト Th17 細胞であると考えられた。
- #4. マウス Th17 細胞においては、T-bet 発現が低いと報告されていた。そこで、T-bet 発現を比較したところ、CCR2+CCR5- 分画は、CCR2+CCR5+ 分画に比べて有意に

T-bet 発現量が低いことが判明した。

#5. メモリーT細胞分画において、CCR2+CCR5⁻分画が、IL-23R 陽性細胞頻度が最も高い分画であることが判明した。以上の特徴より、CCR2+CCR5⁻メモリーT細胞は、ヒト Th17 細胞であると考えられる。

#6. コントロールと比較して、CCL2 へ遊走させた後の上層細胞は、IL-17 産生能が低下していることが判明した。一方、CCL2 へ遊走させた、下層細胞は、高い IL-17 産生能を示すことが判明した。すなわち、CCL2 は、IL-17 産生細胞を遊走させることが判明した。

#7. ケモカイン受容体の 4 種同時染色により、CCR2+CCR5⁻分画と CCR4+CCR6⁺分画は、重なるの少ない、それぞれ独立した分画であることが判明した。サイトカイン産生能を比較したところ、IL-17 産生能は同等であることが分かった。また、これら 2 種の Th17 細胞分画の頻度は、健常者と MS 患者で、いずれも同等であった。

D. 考察

#1. IL-17 及び IFN- γ 産生能、T-bet 発現、IL-23R 発現から、CCR2+CCR5⁻T 細胞は、Th17 細胞であり、CCR2+CCR5⁺T 細胞は、Th1 細胞であると考えられる。

#2. CCL2 へ遊走する細胞が高い IL-17 産生能を示したことから、CCR2-CCL2 系は、Th17 細胞の生体内での移動、遊走に重要な役割を果たしていると考えられる。

#3. CCR2+CCR5⁻T 細胞と CCR4+CCR6⁺T 細胞は、それぞれ独立した分画であり、両者は生体内で異なる部位に集積し、異なる機能を担っている可能性がある。

#4. 上記 2 つの Th17 細胞分画の頻度が健常者と MS で同等であることから、今後細胞あたりのサイトカイン産生能の比較を初めとする、機能解析が重要であると考えられる。

4. 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

我々と Acosta-Rodriguez らが発表した、Th17 細胞のケモカイン受容体のフェノタイ

プにより、生体内の機能を反映する、Th17 細胞の分離と解析が可能となったと考えられる。

5. 今後の展望

Th17 細胞の生体内での移動、MS の炎症病巣への遊走の制御機構を明らかにするため、髄液などの生体サンプルを用いた、遊走能の解析を行う。これらの知見から、Th17 細胞の遊走をブロックする、新規治療法の確立を目指す。

6. 結論

末梢血中の CCR2+CCR5⁻T 細胞は、ヒト Th17 細胞であることが判明した。ヒト Th17 細胞の移動、遊走には、CCR2-CCL2 系が重要であると考えられる。また、末梢血中には、ケモカイン受容体発現パターンの異なる、少なくとも 2 種の Th17 細胞集団が存在する。これらの Th17 細胞集団の、MS 病態への関与を解明して行くことが重要であると考えられる。

7. 研究発表

(1) 国内

口頭発表 (2) 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

佐藤和貴郎、荒浪利昌、山村隆. 自己免疫疾患と Th17 細胞. *Neuroimmunology* 2007; 15: 227-234.

学会発表

佐藤和貴郎、荒浪利昌、山村隆. ヒトの Th17 は CCR2 陽性 CCR5 陰性の表現型を示す. 第 36 回日本免疫学会総会学術集会、大阪、2006.

(2) 海外

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 (1)

件

そのうち主なもの

発表論文

Sato, W., Aranami, T., Yamamura T.
Cutting Edge: Human Th17 cells are
identified as bearing CCR2+CCR5-
phenotype. J Immunol 2007; 178:
7525-7529.

Aranami, T., Yamamura T. Th17 cells and
autoimmune encephalomyelitis (EAE/MS).
Allergol Int 2008; in press.

学会発表

Sato, W., T. Aranami, T. Yamamura. CCR2
as a marker for human T cells producing
IL-17. 6th Annual Meeting of Federation
of Clinical Immunology Societies. San
Francisco, USA. 2006.

8. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を
含む)

なし。

研究分担者： 所属施設 金沢大学保健管理センター
氏 名 吉川弘明

1. 研究目的

重症筋無力症 (Myasthenia gravis, MG) ならびに関連疾患 (Lambert-Eaton 筋無力症候群, LEMS) の病態解明および病態に即した効果的で副作用の少ない治療法の開発。

2. 研究方法

- 1) MG 患者の筋組織における免疫関連分子 (主要組織適合遺伝子複合体, MHC class I, II)、ならびに小胞体ストレス関連タンパク質 BiP/GRP78 (Immunoglobulin heavy chain binding protein / glucose-regulated protein 78) の発現を生検筋組織において免疫染色により調べる。
- 2) LEMS 患者血清中より、肺小細胞癌に関連した自己免疫の標的候補となる抗原の中から、synaptophysin に注目して陽性反応が得られないか、免疫学的に検討する。
- 3) MG におけるタクロリムスの有効性に関して、我が国で行われたプラセボ対照二重盲検群間比較試験の結果を解析する。

(倫理面への配慮)

診療にて得られたデータや診療内容を研究に用いること、この研究のために採血を行うことを説明し同意を得る。これらの情報や検体の取り扱いに伴い生じる個人情報、研究時には連結可能な匿名化とし、個人情報を完全に保護・管理する。研究の結果を学会もしくは学術雑誌に発表する場合は、名前など個人を特定できる情報が一切明らかにならない方法をとる。患者の尊厳、人権、利益を最大

限尊重する。研究に同意されなくても、それによって不利益を被ることはないことを十分説明する。

3. 研究結果および考察

1) MG 患者の骨格筋には MHC class I 及び II が発現する患者がいることがわかった。また、小胞体ストレス関連タンパク質 BiP/GRP78 が発現する筋線維も確認された。以上より、MG 患者血清中の抗アセチルコリン受容体抗体を代表とする自己抗体は、骨格筋をその標的とし、何らかの機序により小胞体ストレスを惹起し、その結果、MHC class I および II を発現させるものと考えられた。

2) LEMS 患者の中で肺小細胞癌を合併する者には、高率に抗 synaptophysin 抗体が血清中に観察されることが判明した。現時点では抗 synaptophysin 抗体が LEMS の病態に与える影響に関しては明らかではないが、LEMS および肺小細胞癌のバイオマーカーとして診断的価値は高いものと考えられた。

3) MG におけるタクロリムスのステロイド減量効果について、検討をした。タクロリムス群 40 例とプラセボ群 40 例による主解析では、ステロイド減量効果に差が見られなかったが、投与期間不足 4 例を除外した副解析では、タクロリムスのステロイド減量効果が有意に見られた。

4. 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

MG を小胞体ストレスの視点から研究を進

めて新知見を得られたことは世界初のことであり、病態解明における意義は大きい。また、LEMSならびに肺小細胞癌の新規バイオマーカーを発見したことに関しても、病態解明とがん早期発見に寄与するところが大きい。タクロリムスのステロイド減量効果が、プラセボ対照二重盲検群間比較試験で明らかになったことは、治療におけるエビデンス蓄積に寄与することが出来た。

5. 今後の展望

MGについて、ストレス関連タンパクの観点から研究を進めることにより、MGの病態の新たな新知見が見つかる可能性があり、期待が持てる。また、LEMSの新規バイオマーカーを発見したことは、今後のがん早期診断マーカーとして、健康診断等で簡便にスクリーニングが出来る可能性を示すものである。MGのタクロリムスに対する治療効果がエビデンスとして示されたことにより、今後、免疫性神経疾患に対する治療方法として疾患を超えて使用される可能性を開くものと考ええる。

6. 結論

MGの病態生理に新しい知見を提供するとともに、新たな治療方法に関してエビデンスを示すことが出来た。LEMSの新規バイオマーカーを発見した。

7. 研究発表

(1) 国内

口頭発表	11 件
原著論文による発表	4 件
それ以外（レビュー等）による発表	1 件

そのうち主なもの

論文発表

1. 枝廣茂樹, 松波寿雄, 岡田睦子, 吉川弘明 外来患者の睡眠に対する Bezafibrate の効果 薬理と治療 38(5): 429-433, 2010
2. 吉川弘明: 重症筋無力症—病態解明と診療の進歩: 成人型全身型重症筋無力症. Clinical Neuroscience 26(9):979-982, 2008
3. 吉川弘明: 重症筋無力症. Modern Physician 28(5):639-645, 2008
4. 吉川弘明: 重症筋無力症の診断 新たな診断方法. 脳 2 1 11(2):238-242, 2008

学会発表

1. 吉川弘明: 重症筋無力症の治療戦略と将来展望 ディベートセッション「免疫抑制剤投与開始の見極め」 必要に応じて免疫抑制剤を早期導入すべき 第51回日本神経学会総会 イブニングセミナー3/第9回重症筋無力症治療フォーラム、東京、2010.5.20
2. 丸田高広、吉川弘明、吉川弘毅、高瀬文超、琢磨寛孝、中村紗季、佐藤亜有子、横山茂、岩佐和夫、山田正仁: アグリン多様性が及ぼすアセチルコリン受容体群落形成の変化—MGの新規治療法開発に関わる基礎研究—. 第22回日本神経免疫学会、東京、2010.3.17-19
3. Takahiro Maruta, Hiroaki Yoshikawa. Autoantibody to dihydropyridine receptor in myasthenia gravis. 14th International Congress of Immunology, Kobe, 2010.8.22-27
4. Masako Negami, Takahiro Maruta,

- Hirotsugu Kado, Hiroaki Yoshikawa.
Sympathetic Skin Response and AA-interval spectral analysis to screen Lewy body disease. 29th International Congress of Clinical Neurophysiology, Kobe, 2010. 10.28 - 11.1
5. 小林星太、室山明子、吉川弘明、光本泰秀：MPTP 処置マウス線条体ドパミン神経終末の脱落に対する CoQ10 の保護効果とその機序について：第 32 回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム、富山、2010.11.29-30
 6. 丸田高広、吉川弘明、梅下 翔、高瀬文超、吉川弘毅、角 弘諭、枝廣茂樹、本崎裕子、岩佐和夫、山田 正仁：重症筋無力症における抗骨格筋抗体の作用機序：抗 DHPR 抗体、抗 RyR 抗体を中心に。第 20 回日本神経免疫学会学術集会、新潟、2008.04.17-18
 7. 丸田高広、吉川弘明、足立由美、鈴木健一、佐藤日出夫、柴田裕行、岩佐和夫、山田正仁；能登半島地震における神経難病患者の身体・社会的被害と心身の障害に関する調査。第 49 回日本神経学会総会、横浜、2008.05.15-17
 8. 丸田高広、吉川弘明、岩佐和夫、山田正仁；脳梗塞遠隔効果の回復期リハビリ加療に関する画像検討。第 26 回日本神経治療学会学術集会、横浜、2008.06.26-27
 9. 丸田高広、吉川弘明、角 弘諭、根上昌子；レビー小体型認知症における自律神経検査の選択。第 27 回日本認知症学会学術集会、前橋、2008.10.10-12
 10. 丸田高広、吉川弘明、高瀬文超、中村紗季、吉川弘毅、琢磨寛孝、角弘諭、枝廣茂樹、岩佐和夫、山田正仁：筋無力症における抗 Synaptophysin 抗体の検出。第 21 回日本神経免疫学会学術集会、大阪、2009.03.12-13
 11. 丸田高広、角弘諭、吉川弘明、岩佐和夫、山田正仁：脳画像におけるベクトル合成技術の開発；脳血流画像を用いた検討。第 50 回日本神経学会総会、仙台、2009.5.20-22
- (海外)
- | | |
|------------------|-----|
| 口頭発表 | 0 件 |
| 原著論文による発表 | 8 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. Imai T, Tsuda E, Toyoshima T, Yoshikawa, H, Motomura M, Shimohama S: Anti-ryanodine receptor-positive acetylcholine receptor-negative myasthenia gravis: Evidence of impaired excitation-contraction coupling. *Muscle Nerve* 2011; 295: 294-295.
 2. Nozaki I, Arai M, Takahashi K, Hamaguchi T, Yoshikawa H, Muroishi T, Noguchi-Shinohara M, Ito H, Itokawa M, Akiyama H, Kawata A, Yamada M. Familial ALS with G298S mutation in TARDBP: a comparison of CSF tau protein levels with those in sporadic ALS. *Intern Med.* 2010;

- 49(12):1209-12.
3. Iwasa K, Kato-Motozaki Y, Furukawa Y, Maruta T, Ishida C, Yoshikawa H, Yamada M. Up-regulation of MHC class I and class II in the skeletal muscles of myasthenia gravis. *J Neuroimmunol.* 2010; 225(1-2):171-4.
 4. Tsuda E, Imai T, Hozuki T, Yamauchi R, Saitoh M, Hisahara S, Yoshikawa H, Motomura M, Shimohama S. Correlation of bite force with excitation-contraction coupling time of the masseter in myasthenia gravis. *Clin Neurophysiol.* 2010; 121: 1051-8.
 5. Sakamoto A, Yamamoto M, Takahashi M, Ajiki K, Ota S, Murakami A, Mutou M, Imai K, Maruta T, Yoshikawa H, Ishizaka N, Yamashita H, Hirata Y, Nagai R. A case of myasthenia gravis with cardiac fibrosis and easily provoked sustained ventricular tachycardia. *Journal of Cardiology Cases.* 2010 2(1), Pages e41-e44
 6. Maruta T, Yoshikawa H, Fukasawa S, Umeshita S, Inaoka Y, Eda Hiro S, Kado H, Motozaki Y, Iwasa K, Yamada M. Autoantibody to dyhydropyridine receptor in myasthenia gravis. *J Neuroimmunol*,2009; 208: 125-9
 7. Suzuki S, Utsugisawa K, Yoshikawa H, Motomura M, Matsubara S, Yokoyama K, Nagane Y, Maruta T, Satoh T, Sato H, Kuwana M, Suzuki N. Autoimmune targets of heart and skeletal muscles in myasthenia gravis. *Arch Neurol* 2009; 66: 1334-1338.
 8. Furukawa Y, Yoshikawa H, Iwasa K, Yamada M. Clinical efficacy and cytokine network-modulating effects of tacrolimus in myasthenia gravis. *J Neuroimmunol.* 2008;195(1-2):108-15.
- 学会発表
なし
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
 1. 特許出願 2010-012639、出願日 2010.1.22、出願者：金沢大学、発明者：角弘論、丸田高広、吉川弘明、発明内容；未公開
 2. 特許出願 2010-036739、出願日 2010.2.23、出願者：金沢大学、発明者：横山茂、丸田高広、吉川弘明、発明内容；未公開
 3. 特許出願 2010-036740、出願日 2010.2.23、出願者：金沢大学、発明者：角弘論、根上昌子、丸田高広、吉川弘明、発明内容；未公開
 4. 特許出願 2010-036741、出願日 2010.2.23、出願者：金沢大学、発明者：角弘論、根上昌子、丸田高広、吉川弘明、発明内容；未公開
 5. 特許出願 2010-059913、出願日 2010.3.16、出願者：金沢大学、発明者：角弘論、根上昌子、丸田高広、吉川弘明、発明内容；未公開

6. 特許出願 2010-119997、出願日 2010.5.26、
出願者：金沢大学、発明者：角弘論、根
上昌子、丸田高広、吉川弘明、発明内容；
未公開
7. 特許出願 2010-255241、出願日 2010.11.15、
出願者：金沢大学、発明者：角弘論、丸
田高広、吉川弘明、発明内容；未公開
8. [特許公開 2009-092561]吉川弘明、丸田高
広：ジヒドロピリジン受容体抗体レベル
に基づく胸腺腫合併重症筋無力症の診断
方法。出願者；金沢大学。
9. [特許出願 2008-225497]角弘論、吉川弘明、
丸田高広、相馬努：内容未公開。
10. [特許出願 2008-252690]吉川弘明、丸田高
広、角弘論：内容未公開。
11. [特許出願 2009-013654]吉川弘明、丸田高
広、角弘論：内容未公開。

研究分担者： 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 神経内科・老年病学
渡邊 修

【HAM の病態解析】

1. 研究目的

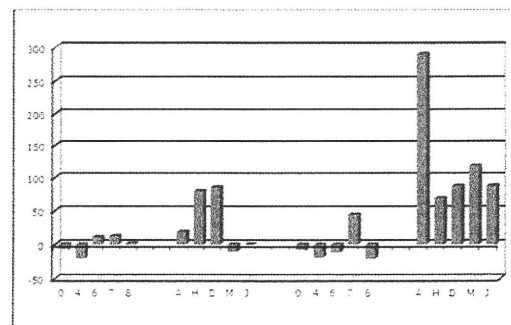
HTLV-I 関連脊髄症の神経障害は、脊髄内に浸潤した HTLV-I 感染 CD4 陽性リンパ球とこれをターゲットとする HTLV-I 特異的細胞障害性 T リンパ球 (CTL) を中心とした炎症細胞との相互作用の結果、引き起こされると考えられてきた。一方、活性化した食食系単核球 (Mononuclear phagocytes; MP 細胞) も重要な役割をはたしていることが病理学的に指摘されていた。しかしながら MP 細胞の HAM の病態への関与の程度はいまだはっきりしていない。近年の報告で、MP 細胞は CTL の degranulation を亢進し、それ自身も HTLV-I に感染しうることが示唆されている。今回われわれは HAM 患者の末梢血中の CTL が MP 細胞とどの程度 interact しているのか、CTL の CD4 陽性リンパ球との interaction と比較することで MP 細胞の pathogenesis への関与の程度を明らかにする。

2. 研究方法

HTLV-I に感染している患者から得られた PBMC を短時間培養し、CTL がコンタクトしている細胞の種類を con-focal laser scanning microscope を用いて決定した。CTL がコンタクトしている細胞の同定は、CTL がコンタクトしている細胞との接触面にパーフォリンを集積させている場合に、同細胞の phenotype を決定した。CTL とコンタクトしている 50 細胞を観察し、CD4 陽性細胞の割合と CD14 陽性細胞の割合を計測した。PBMC 中にたくさん存在する細胞は当然 CTL とコンタクトしやすいことを考慮するために、同じ条件で培養した PBMC 中の CD4 陽性細胞、CD14 陽性細胞の割合を同時にフローサイトメータ (FACS) で測定し、先に計測した割合をそれぞれ FACS で測定したそれぞれの PBMC 中の割合で序除することにより、補正値を算出した。また、蛍光観察する際にコンタクトしている細胞の感染を確認するために HTLV-I tax での蛍光染色を同時に施した。本研究は、鹿児島大学の倫理規定を遵守して行った。

3. 研究結果および考察

Frequency of CD4+ and CD14+ cells in contact with CTL



CD4(ND) CD4(HAM) CD14(ND) CD14(HAM)

HAM 患者の CTL は CD4+ 細胞よりも有意に高い頻度で CD14+ 細胞とコンタクトとしていた。CTL とコンタクトしていた CD4+ あるいは CD14+ 細胞からは、高い頻度で HTLV-I tax が検出された。フローサイトメータにより患者 PBMC 中の CD4+ あるいは CD14+ 細胞中の HTLV-I tax 検出率は、CTL とコンタクトしていた細胞中の Tax 陽性率と比べて著しく低いということは、この研究で観察し得えた CTL と細胞のコンタクトが合目的であることを示唆しており、CD4+ 細胞よりも CD14+ 細胞とのコンタクトが著しいことは HAM 患者の中枢においても CTL は MP 細胞と頻回にコンタクトしてい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

脊髄の炎症部位における単球系細胞の制御が、HAM 発症予防につながる可能性がある。

5. 今後の展望

今回のアッセイ系を用い、CTL と単球系細胞のコンタクトを阻止する分子や薬剤について検討する。

6. 結論

HAM の発症機序としては、細胞障害性 T 細胞と HTLV-I 感染 CD4+ 細胞との interaction のみならず CD14+ 細胞をはじめとする Mononuclear phagocytes との interaction も関与している可能性がある。

【血管内リンパ腫の髄液 biomarker の検討】

1. 研究目的

Intravascular large B-cell lymphoma (IVL)は、悪性リンパ腫の中で、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL)の一亜種であり、リンパ腫細胞が主に全身の小・中血管内でのみで増殖する比較的まれなリンパ腫とされる。浸潤臓器の虚血症状を主体とする多彩な臨床症状を呈するため、早期診断が困難で、予後不良とされていた。

確定診断はランダム皮膚生検などの病理学的検討によるが、病理学的アプローチを病初期に行う根拠となる、スクリーニングに適したバイオマーカーを明らかにする。

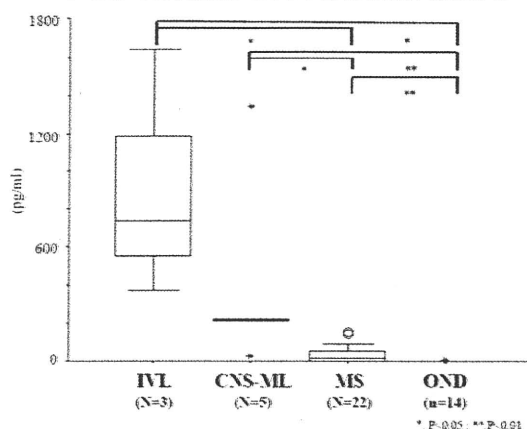
2. 研究方法

最終的に病理学的に確診された IVL 群 3 症例の血清・髄液についてサイトカイン・ケモカインプロファイルを検討した。また、対照疾患群として B 細胞型の中中枢神経系悪性リンパ腫 (CNSL) 4 症例を抽出した。

血清および髄液サイトカイン・ケモカインプロファイル解析は、The Proteome Profiler Human Cytokine Array Panel A (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA)を用いて測定した。本研究は、鹿児島大学の倫理規定を遵守して行った。

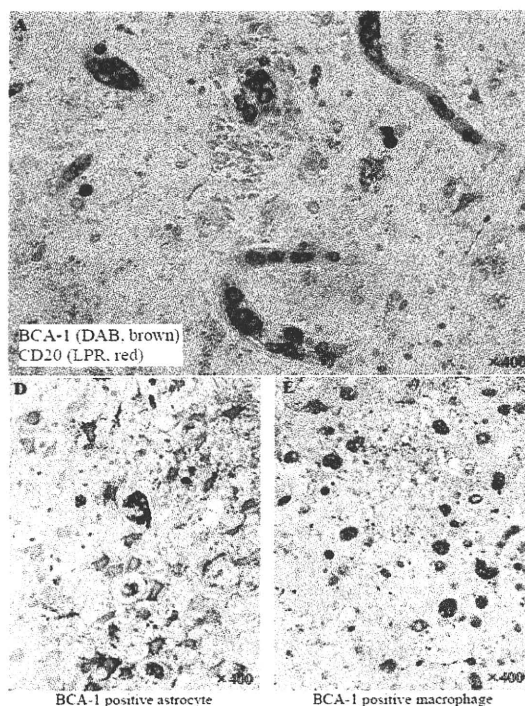
3. 研究結果および考察

IVL群では、髄液BCA-1の著明な上昇を認める



IVL では、髄液 B cell attracting factor (BCA)-1 が、中枢神経系悪性リンパ腫 (CNS-ML) や、多発性硬化症 (MS)、およびその他 (OND) の神経疾患に比して著明に上昇していることを明らかにした。

その他のサイトカインやケモカインで特異的なものは認められなかった。



IVL 患者脳生検標本を用いた免疫組織化学的検討で、血管内の腫瘍化した B 細胞 (A) のみならず、周囲の astrocyte (D) や集簇したマクロファージ (E) も反応性に BCA-1 を産生していることを明らかにした。

髄液 BCA-1 高値の機序としては、血管内異常 B リンパ球からの発現に加えて、CNS に局在する astrocyte が BCA-1 を発現していることも一因と推測される。病変部位は軟膜の中小血管に及んでおり、血液脳脊髄液関門の破綻を介して髄液に漏出した可能性が示唆される。

4. 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

髄液 BCA-1 測定によるスクリーニングは、ランダム皮膚生検などの病理学的検討を導き、早期診断を可能とする。R-CHOP などの化学療法で緩解に導き生命予後を改善することが出来る。

5. 今後の展望

今回の治験を元に、IVL に focus をあて研究している他領域 (特に血液内科) との共同研究を進展させる。

6. 結論

髄液 BCA-1 は IVL スクリーニングに有用である。

7. 研究発表

(1) 国内

口頭発表	10 件
原著論文による発表	6 件
それ以外（レビュー等）による発表	7 件
そのうち主なもの	

発表論文

1. 渡邊 修、有村公良. 髄膜炎（髄膜脳炎を主体とするもの） 内科学書 Vol.6 血液・造血器疾患、神経疾患 263-268,中山書店(東京), 2009
2. 渡邊 修、有村公良.【免疫性神経疾患 Update】発症・進展機序トピックス 病態形成 自己抗体の産生機序. 日本臨床 66(6)1065-1072, 2008
3. 有村公良, 橋口照人, 渡邊 修.【Crow-深瀬症候群 (POEMS 症候群)】Crow-深瀬症候群と VEGF. BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩 60(6)611-619, 2008
4. 渡邊 修、有村公良.【傍腫瘍性神経症候群 診断と治療の進歩】最近の話題 抗チャネル抗体. 日本内科学会雑誌 97(8)1838-1843, 2008
5. 渡邊 修、有村公良.【神経疾患と自己抗体】抗 K+チャネル抗体とチャネル病. 神経内科 69(4)343-349, 2008
6. 渡邊 修.【脳炎・脳症をめぐる話題と治療】抗 VGKC 抗体陽性非ヘルペス性辺縁系脳炎. 神経治療学 26(1)23-29, 2009
7. 有村公良, 渡邊 修.【イオンチャネルと神経免疫疾患】抗 VGKC 抗体関連神経疾患. 神経免疫学 1(2)237-243, 2009
8. 有村公良, 渡邊 修.【傍腫瘍性神経筋疾患 update】免疫介在性ニューロミオトニア(Isaacs 症候群). BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩 62(4)号 401-41,2010
9. 市來征仁, 渡邊 修, 岡本裕嗣, 池田賢一, 高嶋 博, 有村公良. 葛根湯加川きゅう辛夷が誘因と考えられた Reversible cerebral vasoconstriction syndrome (RCVS) の 1 例. 臨床神経学 48 (4) 267-270, 2008
10. 稲森由恵, 岡本裕嗣, 野妻智嗣, 池田賢一, 渡邊 修, 梅原藤雄, 有村公良. MRI にて馬尾と頸髄神経根にガドリニウム (Gd) 造影効果を認めた Sjogren 症候群に伴う感覚性運動失調型. 日本内科学会雑誌 99 (2) 340-342, 2010
11. 平松 有, 吉村道由, 高田良治, 道園久美子, 渡邊 修, 高嶋 博. 特異な頭部画像所見を呈した悪性リンパ腫の一例. 日本内科学会雑誌 99 (12) 3073-3076, 2010
12. 徳永章子, 岡本裕嗣, 稲森由恵, 渡邊 修, 有村公良. Methotrexate 療法が奏功し, 小腸カプセル内視鏡で経過を追えた里吉病の 1 例. 神経治療学 27(5)697-701, 2010
13. 崎山佑介, 道園久美子, 泊 晋哉, 渡邊 修, 中原啓一, 高嶋 博. 臨床神経学 51 (1) 38-42, 2011

学会発表

1. 渡邊 修, 崎山佑介. 長堂竜維, 有村公良: 抗 VGKC 抗体陽性辺縁系脳炎の臨床的検討. 第20回日

本神経免疫学会学術集会. 新潟市, 2008

2. 渡邊 修, 崎山佑介, 有村公良: 本邦における抗VGKC抗体関連辺縁系脳炎～今後の展望も含めて～. 第49回日本神経学会総会. 横浜市, 2008
3. 渡邊 修, 神田直昭, 崎山佑介, 吉村道由, 道園久美子, 東 桂子, 池田賢一, 高嶋 博, 後藤正道, 出雲周二, 有村公良: 進行性認知症を呈し, 脳生検でPAS陽性顆粒を認め, ST合剤が著効した二症例. 第13回日本神経感染症学会学術集会. 東京都, 2008
4. 渡邊 修: シンポジウム19. イオンチャネル生理学: 末梢から中枢まで(軸索興奮性). 免疫介在性K⁺チャネル病の病態と生理. 第39回日本臨床神経生理学会学術大会. 北九州市, 2009
5. 渡邊 修, 有村公良: 抗VGKC抗体陽性辺縁系脳炎(VGKC-LE)の治療に関する検討. 第50回日本神経学会総会. 仙台市, 2009
6. 渡邊 修, 有村公良, 高田良治, 道 高嶋 博: 抗VGKC抗体関連疾患における感覚系症状に関する検討. 第51回日本神経学会総会. 東京都, 2010
7. 渡邊 修, 有村公良, 高田良治, 道園久美子, 高嶋 博: 免疫介在性K⁺チャネル病における「しびれ・痛み」に関する検討. 第22回日本神経免疫学会. 東京都, 2010

(2) 海外

口頭発表	2 件
原著論文による発表	
それ以外（レビュー等）による発表	
そのうち主なもの	

発表論文

学会発表

1. Watanabe O, Arimura K, Takata Y, Michizono K, Matsuura E, Takashima H: Sensory disturbances in immune-mediated K⁺ channelopathy. 10th International Congress of Neuroimmunology. Sitges (Barcelona), Spain. 2010
 2. Takata Y, Watanabe O, Michizono K, Matsuura E, Arimura K, Takashima H: Remarkably raised B cell attracting factor (BCA) -1 in CSF of intravascular large cell B cell lymphoma (IVL). 10th International Congress of Neuroimmunology. Sitges (Barcelona), Spain. 2010
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

Ⅱ. 研究成果解説資料

研究成果解説資料 目次

I. 医療経済

1. 免疫性神経疾患における医療費の問題

II. 多発性硬化症 (MS)

A. 疫学

2. 小児急性散在性脳脊髄炎、多発性硬化症の全国疫学調査

B. 病態

3. MS, NMO, Balo 病の病態
4. Neuromyelitis optica では早期から高次脳機能障害が出現する
5. 日本人 MS 患者の疾患活動性は低い
6. 血清 Sema4A 測定は MS の補助診断となり、重症化を示唆するマーカーでもある
7. 免疫吸着療法の各血漿処理量と IgG サブクラスの吸着能
8. 多発性硬化症の病態における B 細胞免疫の検討
9. 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
10. NMO におけるアストロサイトパチーの病態
11. Neuromyelitis optica 脊髄炎の特徴
12. 多発性硬化症, 視神経脊髄炎患者末梢血における Th1/Th2 関連性ケモカインの検討
13. 視神経脊髄炎のサイトカイン・ケモカインプロファイル
14. 抗 AQP4 抗体陽性 MS/NMO における抗原特異的 T 細胞性免疫応答
15. 視神経脊髄炎における plasmablast の役割
16. NMO 血清により血液脳関門の破綻が生じる
17. 抗アクアポリン 4 抗体の抗原結合特性についての検討

C. 動物モデルの解析

18. NMO 患者 IgG ラットへの passive transfer
19. NMO 患者 IgG のラットへの移入によりアストロサイト脱落が誘導される—NMO 動物モデル
20. 自己免疫性脱髄疾患(EAE)における Aquaporin-4(AQP4)に関する検討
21. フェニトン投与による多発性硬化症急性増悪期補助治療の可能性について—EAE による検討—
22. タイラー脳性髄炎ウイルス誘導による脱髄疾患(TMEV-IDD)における生物製剤治療の可能性
23. ウイルスモデルを用いた脱髄発症機序の解明

D. 基礎研究

24. 血管内皮細胞と IL-25
25. DC 様に分化したミクログリア

E. 関連疾患

26. 自己免疫性小脳疾患の一部において、小脳シナプス伝達が機能的に障害されている
27. 髄液 BCA-1 は早期診断が困難な血管内リンパ腫の有用な疾患マーカーである