

ational Herpesvirus Workshop, July 25-31, 2009, Ithaca, New York

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

分担研究課題

非ヘルペス性辺縁系脳炎の新規抗神経抗体の探索

分担研究者 犬塚 貴

岐阜大学大学院医学系研究科 神経内科・老年学分野教授

研究要旨

1) ラット大脳ホモジネートをサンプルとする二次元免疫ブロット法により、非ヘルペス性辺縁系脳炎患者の血清・髄液中に存在する抗神経抗体を検出し、LC-MS/MS システムを用いてその認識抗原蛋白の同定を試みた。血清・髄液中の抗 GluR $\epsilon$ 2 抗体が陽性であったが、その他の辺縁系脳炎に関連する既知の自己抗体が全て陰性であった非ヘルペス性辺縁系脳炎患者の急性期髄液中より Lamin-A (LMNA) に対する自己抗体を検出した。

2) 上記方法を用い、3名の非ヘルペス性辺縁系脳炎患者の急性期髄液中に共通して存在し、2名のヘルペス脳炎患者の急性期髄液中には存在しない分子量約 40kD, pH5.9 に位置する抗体反応スポットを検出し、その認識抗原蛋白として Pyridoxal kinase (PDXK) を同定した。

3) Leucine-rich, glioma-inactivated 1 (LGI1) のリコンビナント蛋白を用いた western blot と、LGI1 をトランスフェクションさせた HEK293 細胞を用いた immunocytochemistry により、当科で経験した辺縁系脳炎患者 19 例の血清・髄液中より抗 LGI1 抗体の検出をこころみた。結果、抗 VGKC 抗体陽性辺縁系脳炎患者 2 例より抗 LGI1 抗体を検出した。

A. 研究目的

- ①. 非ヘルペス性辺縁系脳炎患者の髄液中より新規に抗神経抗体を検出し、その認識抗原蛋白を同定することにより同疾患の病態の解明と新たな診断マーカーの確立を目指す。
- ②. 抗 LGI1 抗体の検出システムを構築し、辺縁系脳炎患者から同抗体の検出を試み、その特異性を検討する。

B. 研究方法

- 1) 非ヘルペス性辺縁系脳炎患者の血清 ( $\times 1500$ ) と髄液 ( $\times 200$ ) を用い、二次元免疫ブロット法により抗神経抗体を検出した。ラット大脳ホモジネートより作製

した膜蛋白および細胞内可溶性蛋白画分を抗原として用い、一次元目等電点電気泳動用のゲルに 18cm, Ph3-10NL のプレキャストゲルを使用した。同時に 2 枚のゲルで展開し、1枚を Sypro Ruby で染色し他方の免疫ブロットスポットとマッチングを行った。一致したスポットについてゲル内トリプシン消化を行い nanoscale capillary liquid chromatography (LC) system (LV-VP, Shimadzu) および ion-trap を原理とした tandem mass spectrometer (LCQ Advantage max, Thermo electron) を組み合わせた高感度の質量分析システムによりペプチドのアミノ酸配列を解析した。さらにそこから得られた結果を、データベ

ース検索[Mass data 収集ソフト X calibur TM (Thermo finnigan), Mass data 解析・蛋白同定ソフト MASCOT (Matrix Science)]により抗神経抗体の認識抗原蛋白の同定を試みた。

- 2) 髄液中抗 LMNA 抗体の検出: ヒト LMNA リコンビナント蛋白 (Abnova 社製) をサンプルとして対象患者の髄液 (×200) を用いてウエスタンブロットを行った。対象患者は非ヘルペス性辺縁系脳炎患者 14 名、感染性髄膜脳炎患者 10 名、多発性硬化症患者 10 名、アルツハイマー型認知症患者 10 名とした。
- 3) LGI1 のヒトリコンビナント (Abnova) をサンプルとして、一次抗体に辺縁系脳炎患者の血清 (×200) ・髄液 (×50) を用い western blot を施行した。LGI1 プラスミド (Origene) をトランスフェクションさせた HEK293 細胞に対し、一次抗体に辺縁系脳炎患者の血清 (×200) ・髄液 (×50) を用い immunocytochemistry を施行した。

(倫理面への配慮)

患者血清・髄液中の抗体検索については岐阜大学大学院医学系研究科医学研究等倫理委員会の承認を得た。

### C. 考察

- 1) 髄液中抗 LMNA 抗体は、上記 45 歳女性・非ヘルペス性辺縁系脳炎患者において急性期の髄液中で陽性となり、その慢性期の髄液では検出されなかったことから、同患者の病態と何らかの関連性がある可能性が示唆された。しかし疾患特異性は見出せなかった。抗 LMNA 抗体の特異性の確立には今後もさらに多数の非ヘルペス性辺縁系

脳炎を含む神経疾患患者の髄液を用いた検討が必要と考えられた。

- 2) 今回 3 名の非ヘルペス性辺縁系脳炎患者の急性期髄液中に共通して存在した抗 PDXK 抗体は、頭部 MRI 画像所見上辺縁系に異常をきたさない症例を含む非ヘルペス性辺縁系脳炎の新たな補助的診断マーカーとなり得る可能性が示唆された。一方、PDXK はビタミン B6 から Glutamic acid decarboxylase (GAD) の活性に関与する Pyridoxal 5'-phosphate (PLP) への変換を触媒することにより GABA の生成に関与することが知られている (Choi et al. 1999)。またスナネズミの脳内での検討では PDXK は、海馬では主に GABAergic neuron に存在し (Kang et al. 2002)、痙攣発症 30 分後のスナネズミの海馬では、発症前に比較し PDXK の発現が著明に低下することも報告されている (Kang et al. 2002)。以上の報告と今回抗 PDXK 抗体が陽性となった 3 例の NHLE 患者がいずれも痙攣重積を呈したことから、抗 PDXK 抗体が非ヘルペス性辺縁系脳炎の病態、とりわけ痙攣重積と関与している可能性も推測された。しかし、今後多数例の髄液検体に対し、リコンビナント蛋白を用いたウエスタンブロットによる特異性の検討が必要と考えられた。
- 3) 今回の検討では、抗 VGKC 抗体陽性辺縁系脳炎患者で抗 LGI1 抗体が陽性となり、既報告と同様の結果となった。今後は抗 LGI1 抗体検出系の精度の向上を目指すとともに、抗 VGKC 抗体陽性辺縁系脳炎患者を含む多数の神経疾患患者において抗 LGI1 抗体の有無を検討し、同抗体の特異性を検討する必要があると考えた。

#### D. 結論

- 1) 二次元免疫プロットと質量分析の手法を用い非ヘルペス性辺縁系脳炎患者の急性期髄液中より抗 PDXK 抗体と抗 LMNA 抗体を検出した。
- 2) 抗 LGI1 抗体の検出系の構築をこころみ、辺縁系脳炎患者の血清・髄液中に存在する抗 LGI1 抗体を検出した。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. 櫻井岳郎、田中優司、香村彰宏、林 祐一、木村暁夫、保住 功、米田 誠、犬塚 貴、Creutzfeldt-Jakob 病と類似の臨床経過を示した Basedow 病と伴った橋本脳症の 1 例、*BRAIN and NERVE*, 2008; 60: 559-565.
2. Kimura A, Sakurai T, Yamada M, Hayashi Y, Tanaka Y, Hozumi I, Tanaka R, Takemura M, Seishima M, Inuzuka T, High prevalence of autoantibodies against phosphoglycerate mutase 1 in patients with autoimmune central nervous system diseases, *J Neuroimmunol*, 2010; 219: 105-108.
3. Kimura A, Kanoh Y, Sakurai T, Koumura A, Yamada M, Hayashi Y, Tanaka Y, Hozumi I, Takemura M, Seishima M, Inuzuka T, Antibodies in patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus, *Neurology*, 2010; 74: 1372-1379.
4. Sakurai T, Kimura A, Yamada M, Koumura A, Hayashi Y, Tanaka Y, Hozumi I, Inuzuka T, Identification of antibodies as biological markers in serum from multiple sclerosis patients by immunoproteomic approach, *J Neuroimmunol*, in press.
5. Kimura A, Sakurai T, Yamada M, Koumura A, Hayashi Y, Tanaka Y, Hozumi I, Takemura M, Seishima M, Inuzuka T, Elevated anti-heat shock protein 60 antibody titer is related to white matter hyperintensities, *J Stroke Cerebrovasc Dis*, in press.
6. 木村暁夫、犬塚 貴、膠原病に伴う神経・筋障害—診断と治療の進歩— 膠原病における新たな抗神経抗体の検索、*日本内科学会雑誌*, 2010; 99: 115-120.

##### 2. 学会発表

1. 木村暁夫、櫻井岳郎、山田 恵、林 祐一、田中優司、保住 功、犬塚 貴、CNS ループス患者におけるプロテオミクス解析を

用いた自己抗体認識抗原の同定、第 49 回日本神経学会総会、2008 年 5 月 16 日、横浜。

2. 木村暁夫、櫻井岳郎、山田 恵、林 祐一、田中優司、保住 功、犬塚 貴、抗 Hsp60 抗体と大脳白質病変に関する研究、第 50 回日本神経学会総会、2009 年 5 月 20 日、仙台。
3. 櫻井岳郎、木村暁夫、山田 恵、林 祐一、田中優司、保住 功、犬塚 貴、プロテオミクス解析を用いた通常型多発性硬化症における疾患特異的抗神経抗体の検索、第 50 回日本神経学会総会、2009 年 5 月 22 日、仙台。
4. 木村暁夫、櫻井岳郎、山田 恵、林 祐一、田中優司、保住 功、犬塚 貴、多発性硬化症患者における抗 Phosphoglycerate mutase 1 抗体の特異性に関する検討、第 21 回日本神経免疫学会学術集会、2009 年 3 月 13 日、大阪。
5. 櫻井岳郎、木村暁夫、山田 恵、林 祐一、田中優司、保住 功、犬塚 貴、プロテオミクス解析を用いた通常型多発性硬化症における疾患特異的抗神経抗体の検索、第 21 回日本神経免疫学会学術集会、2009 年 3 月 13 日、大阪。
6. Kimura A, Sakurai T, Yamada M, Hayashi Y, Tanaka Y, Hozumi I, Inuzuka T, Identification of Antibodies Against Brain Antigen in Sera of Patients with Neuropsychiatric Systemic lupus erythematosus. The 61th American Academy of Neurology, 2009, Seattle, USA.
7. 木村暁夫、櫻井岳郎、山田 恵、香村彰宏、林 祐一、田中優司、保住 功、犬塚 貴、Motor-dominant CIDP 患者の臨床的検討、第 51 回日本神経学会総会、2010 年 5 月 21 日、東京。
8. 櫻井岳郎、木村暁夫、山田 恵、香村彰宏、林 祐一、田中優司、保住 功、犬塚 貴、通常型多発性硬化症における抗 Stress 70 protein 抗体の特異性に関する検討、第 51 回日本神経学会総会、2010 年 5 月 22 日、東京。

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

分担研究課題

抗VGKC抗体陽性辺縁系脳炎に関する研究

分担研究者 渡邊 修

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科神経内科・老年病学講師

研究要旨

抗VGKC抗体陽性辺縁系脳炎（VGKC-LE）は、壮年期の患者に起こる亜急性の辺縁系脳炎で、高頻度にSIADHを合併し、免疫治療によく反応する一つのclinical entityである。VGKC-LEは病因論的に自己免疫性にも傍腫瘍性にも分類される。この二群に分けて（両群とも9例）臨床像について解析した。9例の傍腫瘍群の腫瘍の内訳は、7例が胸腺腫で、その他、悪性リンパ腫と肺癌が各1例ずつであった。発症から入院までの期間は、傍腫瘍群で短い傾向だった。経過中の中核症状に差はなかったが、傍腫瘍群の半数例で初発症状として四肢のじんじん感が認められた。傍腫瘍群において再燃および治療抵抗性を呈する症例が認められた。

一方、抗VGKC抗体関連疾患は、筋けいれんを主体とするIsaacs症候群から、健忘症状やてんかん発作を主体とする辺縁系脳炎まで広いスペクトラムを呈する。なぜ、同一の抗体が、異なる疾患を引き起こすのかが議論されていた。VGKC-LEにおける自己抗体が、VGKC複合体の構成分子であるLeucine rich glioma inactivated protein(LGI)1を認識していることがあきらかになり、抗VGKC複合体抗体関連辺縁系脳炎と称されるようになった。一方、Isaacs症候群の一部とMorvan症候群では、抗VGKC抗体が認識する抗原が、末梢神経系におけるVGKC複合体の構成分子であるcontactin-associate protein(CASPR)2であることが明らかになった。本邦のVGKC-LEにおいては、およそ6割がLGI-1を標的抗原としている。

共同研究者：高田良治<sup>1</sup>、道園久美子<sup>1</sup>、松浦英治<sup>1</sup>、高嶋 博<sup>1</sup>、深田正紀<sup>2</sup>、Angela Vincent<sup>3</sup>、  
（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 神経病学・老年病学<sup>1</sup>、自然科学研究機構生理研<sup>2</sup>、オックスフォード大学分子医学研究所<sup>3</sup>）

また、抗VGKC抗体は、VGKCそのものを認識する抗Kv抗体に加え、VGKC複合体の構成分子であるLGI-1やCASPR2に対する抗体が含まれていることが明らかになった。本邦VGKC-LE症例において新たな標的抗原に対する抗体の有無を明らかにする。

A. 研究目的

VGKC-LEは、①亜急性の経過をとる、②壮年期発症、③高頻度に低ナトリウム血症を合併、④髄液所見は、通常正常、⑤自己免疫性の側面と傍腫瘍性の側面を併せ持つなどの特徴を有し、免疫療法によく反応する、一般に予後良好の疾患であるとされている。しかしながら、VGKC-LEは、自己免疫性にも、傍腫瘍性にも分類されており、混乱が生じている。VGKC-LEを自己免疫性と傍腫瘍性群の二群に分けて、両群間の異同を明らかにした。

B. 研究方法

自己免疫性と傍腫瘍性の臨床像の比較検討について：対象は、NHLEの臨床診断で、平成17-21年に当科に血清が送付された300症例。定法の<sup>125</sup>I-alpha-dendrotoxin (IaDTX)を用いた免疫沈降により抗VGKC抗体を測定して、>400 pMの高力価を呈する18例を抽出した。便宜的に観察期間（最長4年、最短6ヶ月）内に腫瘍の存在を指摘できなかった症例を自己免疫群に割り当てた。

新規抗原の検討について:対象は非ヘルペス性辺縁系脳炎の臨床診断で、平成22年7までに血清が送付された300余症例。<sup>125</sup>I-alpha-dendrotoxin (IaDTX)を用いた免疫沈降により抗VGKC抗体を測定して、>400 pMの高力価を呈する39例を抽出した。

これらの症例血清を用い、下記の方法で候補抗原遺伝子導入細胞による免疫組織学的検討を行った。HEK293細胞をDMEM培養液を用い培養後、DNA/polyethylenimine (PEI)を用いて遺伝子導入を行った。二日後、未固定のまま1:20に希釈した血清を室温1時間反応。その後、4% formaldehyde/PBSで固定後、1:750に希釈した二次抗体(ヤギ抗ヒトIgG抗体、Alexa Fluor 568)を室温45分(暗室)反応させて蛍光顕微鏡または共焦点レーザー顕微鏡で観察した。

#### (倫理面への配慮)

本研究は、鹿児島大学の倫理規定を遵守して行った。患者さんからは、各施設の主治医よりインフォームド・コンセントを得、同意を得られた場合にのみ研究をおこなった。

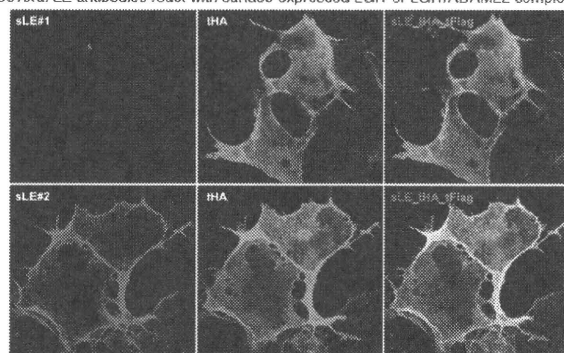
### C. 研究結果

経過中、腫瘍の存在が明らかになったのは18例中9例であった。腫瘍の内訳は、胸腺腫7例(うち浸潤性胸腺腫5例)、悪性リンパ腫、肺癌(組織型不明)各1例であった。平均年齢は、自己免疫群56.8歳、傍腫瘍群54.0歳で差が認められなかった。男女比はいずれの群も4:5であった。発症から入院までの期間の平均は、自己免疫群111.9日、傍腫瘍群61.2日と傍腫瘍群で短い傾向だった。髄液所見、てんかん発作の様式、SIADHによる低ナトリウム血症の合併頻度に大差は認められなかった。再発・再燃例が3例存在したが、いずれも浸潤性胸腺腫を合併していた。経過中の中核症状に差異は認められなかったが、傍腫瘍群では、半数例で四肢のじんじん感を病初期に訴えていることが明らかになった。自己免疫群では、免疫治療に速やかに反応を示した。傍腫瘍群では、治療期間が長期におよぶ傾向にあった。胸腺腫切除や化学療法、

放射線照射のみでは、辺縁系の症状の改善や抗VGKC抗体の著減はしない。ステロイド療法などの免疫治療が必要である。逆に、図に示す症例のように、なんらかの理由で、胸腺腫に対する治療が行われないと免疫療法をintensiveに行っても十分な治療効果が得られないことが明らかになった。

VGKC-LE症例の64%でLGI-1を標的抗原としていた。一部のVGKC-LE患者血清が反応しなかった。一方、Isaacs症候群11例中3例で抗LGI抗体が認められた。

Several LE antibodies react with surface-expressed LGI1 or LGI1/ADAM22 complex



sLE, surface-bound LE antibody  
tHA, total ADAM22-HA  
tFlag, total LGI1-Flag

### D. 考察

傍腫瘍群において、半数例で初発症状として四肢のじんじん感を呈しているのは興味深い。抗VGKC抗体以外の自己抗体の存在も含めて検討する必要がある。いずれにしても病初期に腫瘍を検出できない場合でも、再発・再燃症例や四肢のじんじん感を呈する症例、あるいは、ステロイドなどの免疫療法に抵抗する治療経過を呈する場合は、改めて、積極的に腫瘍のサーベイを行う必要があると考えられる。

既報では、抗VGKC抗体関連疾患でVGKC-LEにおける抗VGKC抗体の真の標的抗原はLGI-1で、Isaacs症候群におけるそれはKvまたはCASPR2であるとされているが、今回の検討では、VGKC-LEの全例が抗LGI-1抗体を有しているわけではなく、またIsaacs症候群においても約3割の症例が抗LGI-1抗体を有していた。自己抗体の標的分子の差異による症状の相違を作業仮説

としたが、クリアカットな結果は得られなかった。

今後、ADAM22などの他のVGKC複合体の構成分子の検討も加えていく必要がある。

#### E. 結論

壮年期発症で、亜急性の臨床経過をたどり、SIADHを合併するNHLEの場合は、VGKC-LEを積極的に疑う必要がある。病初期に腫瘍が検出されなくても、四肢のじんじん感を呈したり、再発再燃したり、治療抵抗性を呈する症例については引き続き、定期的に腫瘍のサーベイを行う必要がある。

VGKC-LEにおいて、抗VGKC抗体は、全例がLGI-1を標的抗原するわけではなかった。またIsaacs症候群例でも抗LGI-1抗体陽性が認められた。

従来のアッセイ系は、Kv、LGI-1、CASPR2およびその他の複合体分子に対する自己抗体を網羅的にスクリーニングするには有用であるが、新規抗原を個別に測定するシステムの構築が必要である。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

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、2008; 66(6): 1065-1072.
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、2008; 60(6): 611-619.
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 抗チャンネル抗体、日本内科学会雑誌、2008; 97(8): 1838-1843.
5. 渡邊 修、有村公良、【神経疾患と自己抗体】抗 K<sup>+</sup>チャンネル抗体とチャンネル病、神経内科、2008; 69(4): 343-349.
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、2009; 26(1): 23-29.

7. 有村公良、渡邊 修、【イオンチャンネルと神経免疫疾患】抗 VGKC 抗体関連神経疾患、神経免疫学、2009; 1(2): 237-243.
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、2010; 62(4): 401-41.
9. 市来征仁、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、2008; 48(4): 267-270.
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、2010; 99(2): 340-342.
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、2010; 99(12):3073-3076.
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、2010; 27(5): 697-701.
13. 崎山佑介、道園久美子、泊 晋哉、渡邊 修、中原啓一、高嶋 博、超低温下弓部大動脈人工血管置換術後に発症した進行性核上性麻痺類似症候群の 1 例、臨床神経学、2011; 51(1): 38-42.

##### 2. 学会発表

1. Watanabe O, Arimura K, Takata Y, Michizono K, Matsuura E, Takashima H, Sensory disturbances in immune-mediated K<sup>+</sup> channelopathy, 10<sup>th</sup> International Congress of Neuroimmunology, Sitges, 2010, Barcelona, Spain.
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), 10<sup>th</sup> International Congress of Neuroimmunology, Sitges, 2010, Barcelona, Spain.
3. 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、2008年、新潟。
4. 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、2008年、横浜。
5. 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、2008年、東京。

6. 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<sup>+</sup>チャネル病の病態と生理、第39回日本臨床神経生理学学会学術大会、2009年、北九州、2009
7. 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、2009年、仙台。
8. 渡邊 修、有村公良、高田良治、道園久美子、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、2010年、東京。
9. 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<sup>+</sup>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、2010年、東京。

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし



分担研究課題

橋本脳症および成人Rasmussen脳炎剖検症例の病態に関する検討

分担研究者 米田 誠  
福井大学医学部第二内科（神経内科）准教授

研究要旨

自己免疫学的な機序の関与が考えられる橋本脳症の臨床免疫学的検討およびRasmussen 脳炎剖検症例の病態に関する検討を行った。

これまでに我々は、橋本脳症患者血清中に $\alpha$ -enolaseのNH<sub>2</sub>末端に対する自己抗体（抗NAE抗体）が特異的に存在し、血清診断の有用なマーカーとなることを報告してきた。また、国内外の多施設の多数の橋本脳症の臨床・免疫学的検討を行い、臨床免疫学的特徴を明らかにしてきた。この中で、橋本脳症の約1割を小脳失調型が占めることが明らかとなった。そこで、抗NAE抗体陽性橋本脳症の一般的特徴と、小脳失調型橋本脳症の臨床特徴を解析した。また、抗NAE抗体陽性小脳失調型橋本脳症血清のヒト由来培養細胞への添加により、有意なプロテオームの変化を認めた。

一方、Rasmussen脳炎は、小児に発症し、難治性部分てんかんを伴う慢性片側性進行性脳萎縮症である。成人発症の剖検例は極めて稀である。我々は、長期の臨床経過と脳画像変化を観察しえた成人Rasmussen 脳炎の剖検例を病理免疫学的に検討した。その結果、抗GluR $\epsilon$ -2抗体 IgM/Gの上昇を認め、脳病理所見では、散在性の融解壊死、血管周囲の細胞浸潤と肥胖型アストロサイトやミグリアの増生を認めた。

A. 研究目的

橋本脳症とRasmussen 脳炎はともに自己免疫学的な機序、特に自己抗体の関与が考えられている。両者の疾患の病態に関する検討を行った。

我々は、橋本脳症患者では、急性脳症型を呈する症例が半数以上を占めることをこれまでに報告してきた。症例数が多数蓄積したため、抗NAE抗体陽性脳症患者の一般的特徴について検討する。また、橋本脳症の中で小脳失調症状を主徴とする病型に焦点を置き、臨床・免疫学的特徴を検討する。さらに、抗NAE抗体を含む血清添加による培養細胞のプロテオーム変化を解析する。

一方、Rasmussen脳炎は、小児に発症し、難治性部分てんかんを伴う慢性片側性進行性脳萎縮症であり、成人発症の剖検例は極めて稀である。長期の臨床経過と脳画像変化を観察しえた成人Rasmussen脳炎の剖検例を検討する。

B. 研究方法

(1) 対象症例

①多施設の抗NAE抗体陽性脳症で、ステロイド治療をはじめとする免疫療法を行った63例（自験11例；年齢19-87歳、男：女=15：48）を対象とした。

②小脳失調症状を主徴とし、免疫療法に対する反応性が良好であり、橋本脳症と診断された多施設10例（自験例1例）に焦点を置き検討した。他の失調を来すような原因が除外され、小脳失調遺伝歴がないものを対象とした。

(2) 方法

①免疫プロット：NH<sub>2</sub>末端側の $\alpha$ -enolase (NAE) (1-157アミノ酸) cDNAをヒト由来培養細胞 (HEK293) に導入し組み換え蛋白として精製、免疫プロットにより血清中の自己抗体の有無を検討した。

臨床像の解析（抗NAE抗体陽性脳症全般）：発症様式、自己免疫性甲状腺疾患の既往、臨床徴候（意識障害、痙攣、認知症、精神症状、小脳症状、不随意運動）、検査所見（甲状腺機能、

脳脊髄液、脳波)、頭部MRI、脳血流シンチ、免疫療法に対する治療反応性等について検討した。また、臨床病型を急性脳症型(辺縁系脳炎含む)、慢性・亜急性精神徴候型、小脳失調型、CJD様型に分類した。

臨床像の解析(小脳失調型):上記の臨床像の解析に加え、抗GAD抗体や抗グリアジン抗体の有無、詳細な小脳徴候(眼振、構音障害、体幹失調、四肢失調など)を検討した。

③患者血清の培養細胞への添加によるプロテオーム変化の解析:ヒト由来培養細胞に抗NAE抗体陽性の小脳失調型橋本脳症血清と対照血清を24時間添加し、それぞれ蛋白質を抽出し、プロテオーム変化を蛍光標識二次元ディフュージョン電気泳動(2D-DIGE)にて解析した。発現に差がみられたスポットをMALDI-TOF/MSで分子構造を決定した。

(Rasmussen 脳炎)

#### (1) 対象症例と臨床経過

70歳、女性。60歳時に右脳挫傷あり。65歳時、38℃台の発熱後に左顔面・上肢から全身に広がる痙攣が出現、意識障害も生じ当科入院。昏睡、左上下肢・顔面は弛緩性完全麻痺であるが、持続性間代性けいれん(Epilepsia partialis continua; EPC)出現。頭部MRIで、右大脳半球前頭葉～側頭・頭頂葉にT2WI/FLAIR画像で高信号、拡散強調画像で右大脳皮質の高信号、perfusion画像で右大脳半球の血流の上昇が認められた。脳波は、右大脳半球優位の基礎波の徐波化と鋭波を認めた。血液炎症反応と髄液IgGの上昇(細胞数正常)を認めたが、各種ウイルス陰性、膠原病の各種自己抗体も陰性。血清・髄液中の抗GluR $\epsilon$ -2抗体 IgM/Gの上昇を認めた。

入院後、Rasmussen脳炎を疑い、抗てんかん薬とステロイドを投与し、てんかん発作は消失、精神症状と左片麻痺は残存するものの症状の改善を認めた。その後、数か月に1度、てんかん部分発作が出現し、精神運動障害は徐々に進行。経時的な頭部MRIは、症状の増悪時に右大脳半球でMRI拡散強調画像での散在性の高信号を認めるとともに、右大脳半球の進行性の萎縮を呈した。また、病巣ではMR spectroscopyでNAA/Crの著明な低下を認めた。5年の経過後、70歳時にARDSで死亡。

(2) 方法:剖検脳の病理学的解析を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は福井大学の倫理委員会において承認を受け、患者本人への十分な説明を行い、文書での同意を得ている。抗GluR抗体の解析は、静岡てんかん神経センターの倫理委員会において承認を受け、患者本人・家族への十分な説明を行った上、文書で同意を得ている。個人情報の保護に留意し、プライバシー保護には十分に配慮した。

#### C. 研究結果

(橋本脳症)

(1) 抗NAE抗体陽性脳症の臨床・免疫学的特徴:抗NAE抗体陽性脳症63例のうち、免疫療法の効果があった群(効果あり群)は53例(84%)、10例は無効(効果なし群)。

平均年齢 効果あり群で60歳、効果なし群で74歳。効果あり群では二峰性の年齢分布を呈した。男女比13:40/2:8(以下、効果あり群/効果なし群の順)。

両群ともに甲状腺機能は正常例が70%を占め、抗甲状腺抗体は抗TPO抗体、抗TG抗体ともに陽性例が半数以上を占めた。自己免疫性甲状腺疾患の既往は35%/30%であった。

発症様式 急性 57%/20%、亜急性 34%/10%、慢性 9%/70%と効果あり群では急性・亜急性に発症する例が有意に多かった( $p<0.01$ )。

臨床症状 意識障害 72%/20%、精神症状 62%/10%、認知症 43%/50%、痙攣 38%/10%、不随意運動 34%/10%、失調 23%/30%。効果あり群で意識障害、幻覚・妄想などの精神症状を有意に多く呈した(意識障害、精神症状ともに $p<0.01$ )。

臨床病型は、効果あり群は、急性脳症型が64%を占め、慢性・亜急性精神病型(21%)、失調型(11%)、CJD様型(4%)であった。

頭部MRI 正常例 63%/33%、髄液中の蛋白/IgG上昇 49%/20%。脳波の基礎波の徐波化 80%/33%と、効果あり群で有意に多かった( $p<0.05$ )。

(2) 小脳失調型の臨床・免疫学的特徴

抗NAE抗体陽性例が5例、陰性例が5例。平均年齢は、51歳/59歳(以下、陽性群/陰性群の順)、男女比 1:4/3:2。

甲状腺機能 正常 3例/5例、橋本病の既往 3例/1例。抗GAD抗体、抗グリアジン抗体はいずれも陰性。

発症様式 亜急性 1例/2例、慢性 4例/3例と慢性に経過している症例が半数以上。

小脳症状 眼振 0例/2例、構音障害 3例/3例、体幹失調 全例/全例、四肢失調 2例/4例。失調以外の症状は、軽度意識障害 1例/0例、痙攣無し、軽度認知機能低下・精神症状 3例/1例、不随意運動 1例/1例。

脳波で基礎波の徐波化 3例/1例、髄液中蛋白上昇 0例/1例。頭部MRIは、陽性例では4例で小脳萎縮なく正常、陰性例では2例で小脳萎縮を認めなかった。脳血流シンチで小脳の血流低下を認めたもの 0例/3例。

治療反応性 著効 3例/0例、中等度効果 0例/3例、軽度効果 2例/1例。治療内容はステロイドパルス療法、経口プレドニゾロン、大量免疫グロブリン静注療法、免疫抑制剤などが使用されていた。

### (3) プロテオーム変化の解析

抗NAE抗体陽性の小脳失調型橋本脳症血清を添加したプロテオームが、対照血清添加したものよりも有意に減少しているスポットが存在した。質量分析の結果、エネルギー代謝やロイシン代謝に関与する酵素蛋白の一つである methylcrotonoyl CoA carboxylaseの可能性が認められた。

### (成人Rasmussen脳炎)

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

## D/E. 考察および結論

### (橋本脳症)

#### (1) 抗NAE抗体陽性脳症の特徴の解析

抗NAE抗体陽性脳症の大部分は、免疫療法に反応性を有し、その特徴は、①急性・亜急性に発症、②意識障害、幻覚妄想などの精神症状を呈する、③検査所見として脳波の徐波化が挙げられる。

#### (2) 小脳失調型橋本脳症の特徴

体幹失調を主徴とし、眼振を欠き、頭部MRIで小脳萎縮に乏しいという特徴を示した。また、抗NAE抗体陽性小脳失調型橋本脳症の特徴としては、更に軽度の認知症・精神症状を伴い、脳波の徐波化を示し、脳血流シンチで小脳血流低下に乏しいという特徴を示した。

脊髄小脳変性症と共通の所見として、慢性的の

失調症状を呈し、甲状腺機能が正常であり、髄液蛋白が正常という所見がみられた。

(3) プロテオーム変化の解析：抗NAE抗体を含む血清添加によって、エネルギー代謝やロイシン代謝に関与する酵素蛋白の一つである methylcrotonoyl CoA carboxylaseの発現の低下が認められたが、今後のさらなる検討が必要である。

### (成人Rasmussen脳炎の剖検例)

本例は、てんかん発作・片麻痺・精神症状と右大脳半球に限局した炎症性変化を繰り返し、次第に片側性脳萎縮を呈した。また、抗GluR $\epsilon$ -2抗体 IgM/Gの上昇を認めた。脳病理所見では、散在性の融解壊死、血管周囲の細胞浸潤と肥大型アストロサイトやミグリアの増生を認め、以上から、Rasmussen脳炎と診断した。頭部MRIでは、急性期に片側性の血流増加を伴う浮腫を認めたが、長期のMRIによる経過観察では、散在性の限局性炎症を繰り返し、次第に萎縮性変化を呈した。本例では頭部外傷の既往があり、外傷側の脳半球に病変をきたしたことから、外傷による血液脳関門の破綻が血液中自己抗体や免疫担当細胞の脳内への侵入を促した可能性が推察される。抗GluR $\epsilon$ -2抗体が陽性で、ステロイドが有効であったことから自己免疫機序性機序の存在が考えられる。Rasmussen脳炎は小児に特有な脳炎と考えられていたが、成人で高齢に発症する症例も存在し、成人の症候性てんかんや片側性脳炎の鑑別において重要と考えられる。

(謝辞) 橋本脳症患者の抗体の解析の機会を頂き、臨床徴候の情報提供を頂いた多施設の先生方に深謝致します。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Hamano T, Takeda T, Morita H, Muramatsu T, Yoneda M, Kimura H, Kuriyama M, Posterior reversible encephalopathy syndrome following measles vaccination, J Neurol Sci, 2010.9; 298: 124-126.
2. Ikawa M, Yoneda M, Matsunaga A, Nakagawa H, Kazama-Suzuki A, Miyashita N, Naiki H, Kitamoto T, Kuriyama M, Unique clinicopathological features and PrP profiles in the first autopsied case of dura matter graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease with codon 219 lysine allele observed in

- Japanese population, J Neurol Sci, 2009; 285:265-267.
3. Takahashi N, Kimura H, Kitai R, Sato M, Yoneda M, Yamamoto C, Mikami D, Kuriyama M, Kubota T, Itoh H, Yoshida H, Acute on chronic subdural hematoma as a rare complication in a microscopic polyangitis patient receiving antithrombotic treatment, J Clin Nephrol. 2009; 72: 211-215.
  4. 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 surgery, Clin Neurol Neurosurg, 2008; 110; 480-483.
  5. 櫻井岳郎、田中優司、香村彰宏、林 祐一、木村暁夫、保住 功、米田 誠、犬塚 貴、Creutzfeld-Jakob病と類似の臨床経過を示した、Basedow病を伴った橋本脳症の1例、Brain Nerve, 2008; 60: 559-565.
  6. 米田 誠、自己免疫疾患に合併する辺縁系脳炎、橋本病、Clin Neurosci, 2008; 26: 532-535.
  7. 米田 誠、橋本脳症の診断と治療、臨床とホルモン、2008; 7: 89-93.
  8. 松永晶子、米田 誠、注目される新しい病態・疾患概念と臨床検査、抗N末端αエノラーゼ抗体陽性橋本脳症、臨床病理、2009; 57: 271-278.
  9. 山本幹枝、和田健二、米田 誠、土井浩二、古和久典、中島健二、抗N末端α-エノラーゼ抗体をみとめた急性小脳失調症の1例、臨床神経、2010; 50: 581-584.
2. 学会発表
    1. 米田 誠、法木左近、松永晶子、藤井明弘、中川広人、梅田幸寛、水野史朗、木村浩彦、伊藤浩史、高橋幸利、栗山 勝、長期経過を観察しえた成人 Rasmussen 脳炎の剖検例、第20回日本神経免疫学会総会、2008年
    2. 米田 誠、松永晶子、横山広美、井川正道、藤井明弘、栗山 勝、橋本脳症の多数例解析による臨床免疫学的検討、第49回日本神経学会総会、2008年5月.
    3. 松永晶子、米田 誠、井川正道、横山広美、藤井明弘、栗山 勝、橋本脳症の多数例解析による臨床免疫学的検討（続報）、第50回日本神経学会総会、2009年5月
    4. 松永晶子、米田 誠、藤井明弘、井川正道、栗山 勝、失調症状を主徴とした橋本脳症の臨床・免疫学的検討、第22回日本神経免疫学会総会、2010年3月
    5. 松永晶子、米田 誠、藤井明弘、井川正道、栗山 勝、抗NAE抗体陽性脳症の臨床スペクトラムの検討、第51回日本神経学会総会、2010年5月
- G. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得  
なし
  2. 実用新案登録  
なし
  3. その他  
なし

分担研究課題  
AH1pdm脳症について

分担研究者 森島 恒雄  
岡山大学大学院小児医科学教授

研究要旨

新型インフルエンザ脳症の現時点で明らかになった特徴を以下に示す。

1. 新型インフルエンザでとくに脳症発症頻度が高いとは考えられなかった。
2. 新型脳症の発症年齢中央値は7歳で、季節性脳症の3歳に比べ有意に高かった。
3. 初発神経症状は、季節性に比べ明らかに異常言動の頻度が高かった。
4. 脳画像所見では、MRIで脳梁・脳梁膨大部に一過性の高信号を示した。
5. 予後不良例で季節性と同様cytokineなどによる多臓器不全が起きたと推定される。

詳しい病態については、現在検討中である。

A. 研究目的

パンデミックH1N1（以下新型インフルエンザ）の小児における脳症と肺炎について検討する。

B. 研究方法

厚生労働省・日本小児科学会の集計をもとに検討する。

（倫理面への配慮）

匿名化して検討した。

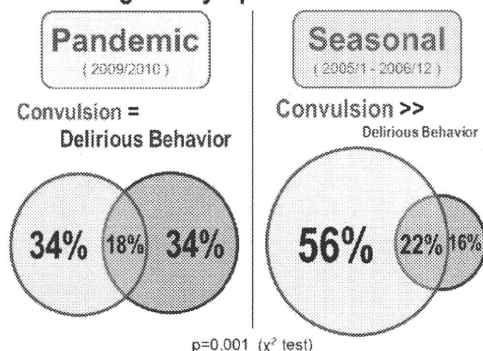
C. 研究結果

1. 約18,000人の新型インフルエンザ入院患者の約80%は15歳未満の小児（以下小児）であった。基礎疾患保有は、高齢者に多く（80%）小児では少なかった（30%）。その内訳は慢性呼吸器疾患が最も多く、神経・神経筋疾患も小児で多く認められた。
2. 新型インフルエンザ脳症は厚生労働省研究班の集計では188人が報告された（中間集計）。この数年の約100例の脳症発症数と小児での流行規模・罹患者数を考慮すると、新型インフルエンザでとくに脳症発症

頻度が高いとは考えられなかった。

3. 臨床像の特徴として、新型脳症の発症年齢中央値は7歳で、季節性脳症の3歳に比べ有意に高かった。
4. 初発神経症状は、季節性に比べ明らかに異常言動の頻度が高く、脳画像所見では、MRIで脳梁・脳梁膨大部に一過性の高信号を示した。

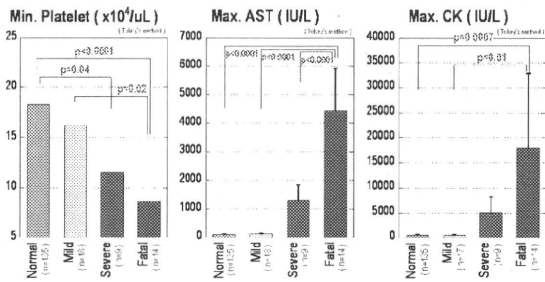
Neurological Symptoms at the Onset



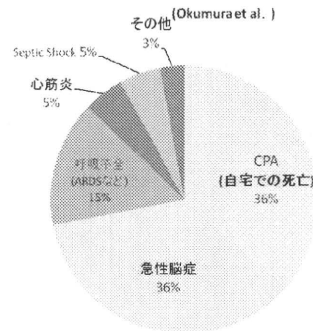
5. 予後不良例でAST、CK、フェリチンなどの異常高値を認め、季節性と同様cytokineなどによる多臓器不全が起きたと推定さ

れる。

### 新型インフルエンザ脳症の検査所見と予後



### 新型インフルエンザ小児死亡41例の解析

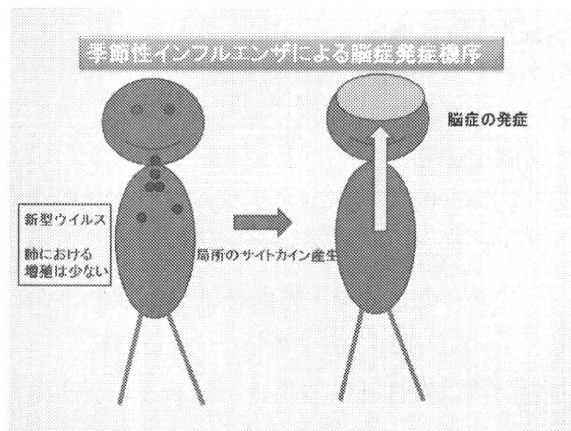
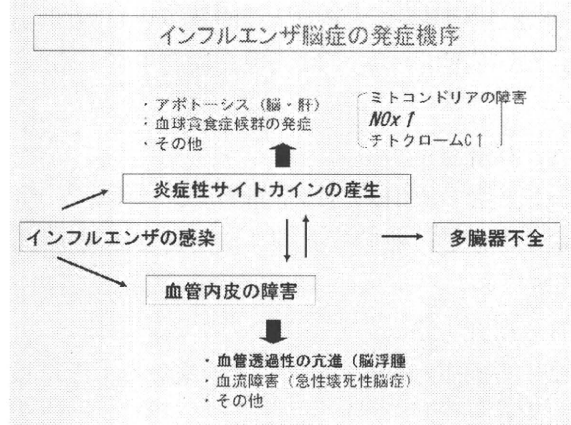
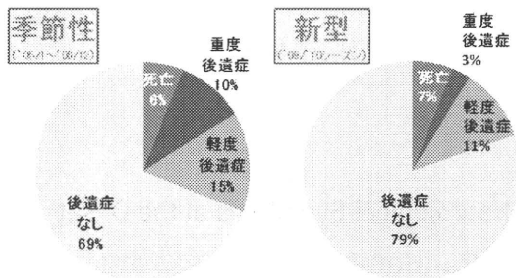


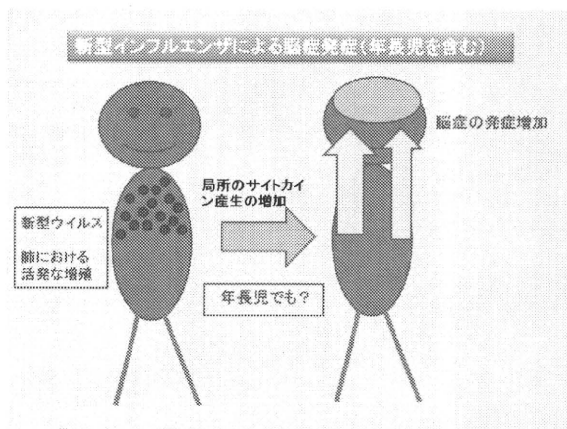
6. 昨年9月改訂されたガイドラインはかなり普及していた。
7. 予後は現在中間集計で致命率約7%、後遺症率14%であり季節性に比べやや後遺症の頻度が低かった。新型インフルエンザによる小児死亡41例の約1/3が脳症によると推定された。年齢は5-10歳の年長児が多く、中央値は8歳と、季節性に比べ有意に高年齢である。

### D. 考察

新型インフルエンザ脳症と季節性インフルエンザ脳症の病態を比較した。

### 新型インフルエンザ脳症の予後





### E. 結論

新型インフルエンザ脳症の特徴を今後さらに検討していく予定である。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. Ishida T, Obata Y, Ohara N, Matsushita H, Uenaka A, Sato S, Uenaka A, Saika T, Miyamura T, Chayama K, Nakamura Y, Wada H, Yamashita T, Morishima T, Morishima T, Old LJ, Nakayama E. Identification of the HERV-K gag antigen in prostate cancer by SEREX using autologous patient serum and its immunogenicity. *Cancer Immunity*, 13(8), 15, 2008.
2. Okumura A, Hayakawa F, Kato T, Suzuki M, Tsuji T, Fukumoto Y, Nakata T, Watanabe K, Morishima T. Callosal lesions and delirious behavior during febrile illness. *Brain & Development*, 31, 158-162, 2009.
3. Yamashita N, Chayama K, Miyamura T, Wada T, Maruyama H, Washio K, Miyai T, Morishima T. Longitudinal analysis of Epstein-Barr virus-associated illness. *Pediatrics International*, 50, 388-391, 2008.
4. Nagao T, Morishima T, Kimura H, Yokota S, Yamashita N, Ichiyama T, Kurihara M, Miyazaki C, Okabe N. Prognostic factors in influenza-associated encephalopathy. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 27(5), 384-389, 2008.
5. Miyamura T, Chayama K, Wada T,

Yamaguchi K, Yamashita N, Ishida T, Washio K, Morishita N, Manki A, Oda M, Morishima T. Two cases of chronic active Epstein-Barr virus infection in which EBV-specific cytotoxic T lymphocyte was induced after allogeneic bone marrow transplantation. *Pediatr Transplantation*, 12, 588-592, 2008.

6. Okumura A, Kidokoro H, Itomi K, Maruyama K, Kubota T, Kondo Y, Itomi S, Uemura N, Natsume J, Watanabe K, Morishima T. Subacute encephalopathy: clinical features, laboratory data, neuroimaging and outcomes. *Pediatric Neurology*, 38(2), 111-117, 2008.
7. Okumura A, Kidokoro H, Tsuji T, Suzuki M, Kubota T, Kato T, Komatsu M, Shono T, Hayakawa F, Shimizu T, Morishima T. Differences of clinical manifestations according to the patterns of brain lesions in acute encephalopathy with reduced diffusion in the bilateral hemispheres. *American Journal of Neuroradiology*, 2009; 30: 825-830.
8. Wada T, Morishima T, Okumura A, Tashiro M, Hosoya M, Shiomi M, Okuno Y. Differences in clinical manifestations of influenza-associated encephalopathy by age. *Microbiology and Immunology*, 2009; 53(2): 83-88.
9. Tsuge M, Yasui K, Ichiyawa T, Saito Y, Nagaoka Y, Yashiro M, Yamashita N, Morishima T., Increase of tumor necrosis factor-alpha in the blood induces early activation of matrix metalloproteinase-9 in the brain. *Microbiol Immunol.*, 2010; 54: 417-424.
10. Kawabe S, Ito Y, Ohta R, Sofue A, Gotoh K, Morishima T, Kimura H., Comparison of the levels of human herpesvirus 6 (HHV-6) DNA and cytokines in the cerebrospinal fluid and serum of children with HHV-6 encephalopathy. *J Med Virol*, 2010; 82: 1410-5.

### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
2011年3月10日現在なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし



## II 研究成果の刊行に関する一覧表



## 研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

## 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
高橋幸利	ヘルペス脳炎と非ヘルペス脳炎の最近のトピックス、自己免疫性脳炎・脳症の病態・診断・治療	ヘルペス感染症研究会	第17回Japan Herpesvirus Infection Forum	ヘルペス感染症研究会	東京	2011	印刷中
田中恵子	傍腫瘍性神経症候群	総編集者：金澤一郎、永井良三	今日の診断指針（第6版）	医学書院	東京	2010	639-641
庄司紘史	脳膿瘍	松谷雅生、田村 晃、清水輝夫編	EBMに基づく脳神経疾患の基本治療指針（改訂第3版）	Medical View社	東京	2010	377-378
庄司紘史	無菌性髄膜炎	松谷雅生、田村 晃、清水輝夫編	EBMに基づく脳神経疾患の基本治療指針（改訂第3版）	Medical View社	東京	2010	379-380
庄司紘史	急性ウイルス性脳炎	松谷雅生、田村 晃、清水輝夫編	EBMに基づく脳神経疾患の基本治療指針（改訂第3版）	Medical View社	東京	2010	381-383
高橋幸利 最上友紀子 高山留美子	急性脳炎のグルタミン酸受容体自己免疫病態の解明	編集：鈴木則宏、他	Annual Review神経2010	中外医学社	東京	2010年1月	85-93
高橋幸利 山崎悦子	脳炎に伴うけいれん	兼本浩祐、山内俊雄	精神科臨床リュミエール14、精神化領域におけるけいれん・けいれん様運動	中山書店	東京	2009	144-150.
山崎恒夫、 岡本幸市	非ヘルペス性辺縁系脳炎の治療法は	岡本幸市、棚橋紀夫、水澤英洋	EBM神経疾患の治療2009-2010.	中外医学社	東京	2009	233-236
庄司紘史	神経系感染症の特徴と届出義務・他	貫和敏博・他編	新臨床内科学第9版	医学書院	東京	2009	1119-1126
庄司紘史	脳炎・髄膜炎	日本臨床内科医会編	内科診療マニュアル	日本医学出版	東京	2009	510-514
渡邊 修、 有村公良	髄膜炎（髄膜脳炎を主体とするもの）	小川聡、伊藤裕、井廻道夫、大田健 他	内科学書Vol.6 血液・造血器疾患、神経疾患	中山書店	東京	2009	263-268
中嶋秀人	単純ヘルペス脳炎	鈴木則夫	神経疾患・診療ガイドラインー最新の診療指針ー	総合医学	東京	2009	318-323
田中優司、 犬塚 貴	傍腫瘍性神経症候群	鈴木則宏	神経疾患・診療ガイドライン	総合医学社	東京	2009	157-163

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sakuma Hiroshi, Awaya Yutaka, Shiomi Masashi, Yamanouchi Hideo, <u>Takahashi Yukitoshi</u> , Saito Yoshiaki, Sugai Kenji, Sasaki Masayuki.	Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures (AERRPS): a peculiar form of childhood encephalitis/encephalopathy due to presumed autoimmunity.	Acta Neurol Scand	121(4)	251-256	2010
Tachibana Naoko, Shirakawa Takashi, Ishii Keiko, <u>Takahashi Yukitoshi</u> , <u>Tanaka Keiko</u> , Arima Kunimasa, Takuhiro Yoshida, Shu-ichi Ikeda.	Expression of various glutamate receptors including <i>N</i> -methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) in an ovarian teratoma removed from a young female with anti-NMDAR encephalitis	Internal Medicine	49	2167-2173	2010
Tojo Kana, Nitta Kazuhito, Ishii Wataru, Sekijima Yoshiki, Morita Hiroshi, <u>Takahashi Yukitoshi</u> , Ikeda Shu-ichi.	A young man with anti-NMDAR encephalitis following Guillain-Barré syndrome	Case Rep Neurol	3	7-13	2011
Hatano Taku, Shimada Yoshiaki, Kono Ayako, Kubo Shin-ichiro, Yokoyama Kazumasa, Yoritaka Asako, Nakahara Toshiki, <u>Takahashi Yukitoshi</u> , Hattori Nobutaka	Atypical Miller Fisher syndrome associated with glutamate receptor antibodies.	BMJ Case Reports 2011; Doi:10.1136/bcr.08.2010.3228			2011
Tsuge M, Yasui K, <u>Ichiyama T</u> , Saito Y, Nagaoka Y, Yashiro M, Yamashita N, <u>Morishima T</u> .	Increase of tumor necrosis factor- $\alpha$ in the blood induces early activation of matrix metalloproteinase-9 in the brain.	Microbiol Immunol.	54(7)	417-424	2010
Kawabe S, Ito Y, Ohta R, Sofue A, Gotoh K, <u>Morishima T</u> , Kimura H.	Comparison of the levels of human herpesvirus 6 (HHV-6) DNA and cytokines in the cerebrospinal fluid and serum of children with HHV-6 encephalopathy.	J Med Virol.	82(8)	1410-1415	2010
Kimura A, Kanoh Y, Sakurai T, Koumura A, Yamada M, Hayashi Y, Tanaka Y, Hozumi I, Takemura M, Seishima M, <u>Inuzuka T</u>	Antibodies in patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus.	Neurology	74	1372-1379	2010
Zheng L, Ishii Y, Tokunaga A, Hamashima T, Shen J, Zhao Q-L, Ishizawa S, Fujimori T, Nabeshima Y, <u>Mori H</u> , Kondo T, Sasahara M.	Neuroprotective effects of PDGF against oxidative stress and the signaling pathway involved.	J. Neurosci. Res.	88	1273-1284	2010

<u>Ichiyama T</u>	Acute encephalopathy/encephalitis in childhood: a relatively common and potentially devastating clinical syndrome.	Brain & Development	32(6)	433-434	2010
Aydin ÖF, <u>Ichiyama T</u> , Anlar B	Serum and cerebrospinal fluid cytokine concentrations in subacute sclerosing panencephalitis.	Brain & Development	32(6)	463-466	2010
Hasegawa S, <u>Ichiyama T</u> , Kohno F, Korenaga Y, Ohsaki A, Hirano R, Haneda Y, Fukano R, Furukawa S	Prostaglandin E2 suppresses $\beta$ 1-integrin expression via E-prostanoid receptor in human monocytes/macrophages.	Cell Immunol	263(2)	161-165	2010
Hamano Tadanori, Takeda Tomoko, Morita Hiroshi, Muramatsu Tomoko, <u>Yoneda Makoto</u> , Kimura Hirohiko, Kiriya Masaru	Posterior reversible encephalopathy syndrome following measles vaccination.	J Neurol Sci	298	124-126	2010
Kashihara K, Kawada S, <u>Takahashi Y</u> .	Autoantibodies to glutamate receptor GluRepsilon2 in a patient with limbic encephalitis associated with relapsing polychondritis.	J Neurol Sci.	287	275-277 Aug 27. Epub ahead of print]	2009
Kawashima Hisashi, Suzuki Kazunori, Yamanaka Gaku, Kashiwagi Yasuyo, Takekuma Kouji, Amaha Masahiro, <u>Takahashi Yukitoshi</u>	Anti-Glutamate receptor antibodies in pediatric enteroviral encephalitis.	International Journal of Neuroscience	120	99-103	2009
<u>Shoji H</u> .	Can we predict a prolonged course and intractable cases of herpes simplex encephalitis?	Intern Med	48	177-178	2009
Kinomoto K., Okamoto Y., Yuichi Y., <u>Kuriyama M</u> .	Acute encephalomyelitis associated with acute viral hepatitis type B	Intern Med	48	241-243	2009
Wada T., <u>Morishima T</u> ., Okumura A., Tashiro M., Hosoya M., Shiomi M., Okuno Y.	Differences in clinical manifestations of influenza-associated encephalopathy by age.	Microbiology and Immunology	53(2)	83-88	2009
Kimura A., Sakurai T., Yamada M., Hayashi Y., Tanaka Y., Hozumi I., Tanaka R., Takemura M., Seishima M., <u>Inuzuka T</u> .	High prevalence of autoantibodies against phosphoglycerate mutase 1 in patients with autoimmune central nervous system diseases.	Journal of Neuroimmunology	219	105-108	2010
Matsushige T., <u>Ichiyama T</u> ., Kajimoto M., Okuda M., Fukunaga S., Furukawa S.	Serial cerebrospinal fluid neurofilament concentrations in bacterial meningitis.	J Neurol Sci	280(1-2)	59-61	2009
Takayanagi M., Nishimura H., Matsuzaki Y., <u>Ichiyama T</u> ., Umehara N., Watanabe H., Kitamura T., Ohtake M.	Acute encephalopathy associated with influenza C virus infection.	Pediatr Infect Dis J	28(6)	554	2009

Ichiyama T., Ito Y., Kubota M., Yamazaki T., Nakamura K., Furukawa .	Serum and cerebrospinal fluid levels of cytokines in acute encephalopathy Associated with human herpesvirus-6 Infection..	Brain Dev	31(10)	731-738	2009
Ichiyama T., Takahashi Y., Matsushige T., Kajimoto M., Fukunaga S., Furukawa S.	Serum matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 levels in non-herpetic acute limbic encephalitis.	J Neurol	256(11)	1846-1850	2009
Yoshikawa T. et al.	Exanthem subitum-associated encephalitis: nationwide survey in Japan.	Pediatr Neurol	41	353-358	2009
Taira N., Kamei S. (correspondence author), Morita A., Ishihara M., Miki K., Shiota H., Mizutani T.	Predictors of prolonged clinical course in adult patients with herpes simplex virus encephalitis.	Internal Medicine	48	89-94	2009
Ichiyama Takashi, Hiroshi Shoji, Yukitoshi Takahashi, Takeshi Tatsushige, Madoka Kajimoto, Takashi Inuzuka, Susumu Furukawa	Cerebrospinal fluid levels of cytokines in non-herpetic acute limbic encephalitis: Comparison with herpes simplex encephalitis	Cytokine	44	149-153	2008
Kubota Masaya, Yukitoshi Takahashi,	Steroid-responsive chronic cerebellitis with positive glutamate receptor delta 2 antibody	J Child Neurology	23	228-230	2008
Okamoto K, Yamazaki T, Banno H, Sobue G, Yoshida M, Takatama M	Neuropathological studies of patients with possible non-herpetic acute limbic encephalitis and so-called acute juvenile female non-herpetic encephalitis	Internal Medicine	47	231-236	2008
高橋幸利、最上友紀子、高山留美子	神経疾患と抗NMDA型グルタミン酸受容体抗体.	Clinical Neuroscience	28(4)	364-365	2010
野口佐綾香、加賀佳美、高橋幸利、青柳閣郎、中村幸介、神谷裕子、中根貴弥、金村英秋、杉田完爾、相原正男	神経節神経腫による傍腫瘍症候群（抗GluRε2抗体陽性）と考えられた反復性小脳失調症の一例.	脳と発達	42	297-301	2010
高橋幸利、最上友紀子、高山留美子、池田浩子、今井克美	辺縁系脳炎とグルタミン酸受容体抗体.	Brain and Nerve	62(8)	827-837	2010
高橋幸利、伊藤智城、白井大介、木村暢佑、木村記子、須佐史信、那須裕郷、福山哲広、最上友紀子、高山留美子、池田浩子、今井克美	非ヘルペス性急性辺縁系脳炎.	小児科診療	23	2149-2154	2010
高橋幸利、伊藤智城、白井大介	神経疾患と分子マーカー、3.脳炎.	Clinical Neuroscience	28(12)	1392-1395	2010
高橋幸利、伊藤智城、白井大介、木村暢佑、木村記子、須佐史信、那須裕郷、山口解冬、福山哲広、村上智彦	自己免疫が関わる脳炎・脳症.	小児科	51(12)	1737-1748	2010
白井大介、満田直美、細川卓利、藤枝幹也、高橋幸利、脇口 宏	髄液中抗グルタミン酸受容体δ2およびε2抗体陽性で転換性障害を合併した遷延性小脳失調症の1例	脳と発達	43(1)	41-45	2011
庄司紘史、為数哲史、金子めぐみ、村岡範裕、小池文彦、田畑絵美、高橋幸利	非ヘルペス性辺縁系脳炎・周辺疾患の後遺症の研究.	国際医療福祉大学福岡リハビリテーション学部・福岡看護学部紀要	6	7-12	2010