

201128090B

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

臨床疫学調査結果・新規免疫検査結果に基づくアトピー性脊髄炎の
新規診断基準作成とその国内外での臨床応用

平成 22 年度～平成 23 年度 総合研究報告書

研究代表者 吉良 潤一
(九州大学大学院医学研究院神経内科学 教授)

平成 24 (2012)年 5 月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

臨床疫学調査結果・新規免疫検査結果に基づくアトピー性脊髄炎の
新規診断基準作成とその国内外での臨床応用

平成 22 年度～平成 23 年度 総合研究報告書

研究代表者 吉良 潤一
(九州大学大学院医学研究院神経内科学 教授)

平成 24 (2012)年 5 月

目次

I. 総合研究報告書 -----	1
臨床疫学調査結果・新規免疫検査結果に基づくアトピー性脊髄炎の 新規診断基準作成とその国内外での臨床応用	
吉良潤一（九州大学大学院医学研究院神経内科学）	
II. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	15
III. 研究成果の刊行物・別刷 -----	25

総合研究報告書 概要版

臨床疫学調査結果・新規免疫検査結果に基づくアトピー性脊髄炎の
新規診断基準作成とその国内外での臨床応用

研究代表者 吉良 潤一 九州大学大学院医学研究院神経内科学 教授

研究要旨

アトピー性脊髄炎はアトピー性皮膚炎、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、食物アレルギー、アレルギー性結膜炎などのアトピー性疾患に伴う脊髄炎である。脊髄障害により長期にわたり日常生活に重大な支障をきたす難治性疾患である。アトピー性脊髄炎に関連する問題として原因不明の脊髄炎として放置されている現状があり、多発性硬化症などのその他の類似疾患から鑑別診断され、適切に治療されることが患者恩恵および医療経済上重要と考えられる。しかし、現行におけるアトピー性脊髄炎の診断基準は臨床所見に基づくものしかなく十分とはいえなかった。本研究では、従来の診断基準でのアトピー性脊髄炎の臨床疫学調査結果の解析や免疫学的、臨床神経生理学的な手法を用いた新規診断マーカーに関する検討を行い、より感度・特異度の高い新規アトピー性脊髄炎診断基準を作成することを目的とした。また、その診断基準を用いた日本国内や海外での本疾患の実態の把握や治療指針の作成を行うことにより、新規治療法や予防法の開発を目指した。

研究成果として、1) アトピー性脊髄炎の電気生理学的検査結果の解析により、アトピー性脊髄炎は、視覚誘発電位や下肢運動誘発電位は正常例が多く、運動・感覚誘発電位では末梢神経異常例が比較的多いなどの電気生理学的特徴が明らかとなった。2) 新規アトピー性脊髄炎診断基準の作成およびその診断精度の検討においては、アトピー性脊髄炎と脊髄発症の多発性硬化症との臨床像、各種検査結果の比較から、シンプルかつ診断精度の高い診断基準を作成、改訂を行った。さらに新規診断基準の診断精度についてアトピー性脊髄炎と脊髄発症の多発性硬化症患者を対象とした検討を行い、新規診断基準の感度・特異度ともに93%、陽性的中率は82%、陰性的中率は98%であることを明らかにし、新規診断基準の有用性及び臨床応用が可能であることを証明した。3) 新規アトピー性脊髄炎診断基準の国際的な普及を目的として、英語版を作成し、国際英文誌に掲載された。4) 気管支喘息患者及びアトピー性脊髄炎患者におけるアトピー性脊髄炎の前向き調査を開始し、アトピー性脊髄炎併発の頻度などについてのデータが得られた。5) アトピー性脊髄炎の免疫学的マーカーに関する検討では、アトピー性脊髄炎の患者血液においてTh9細胞を同定した。また、血小板機能指標である血液中GP IIb/IIIa値がアトピー性脊髄炎患者において上昇していることを見出した。6) 日本人アトピー性脊髄炎では、*HLA-DPB1*0201*が疾患感受性遺伝子となっていることを見出した。

本研究では新規診断基準の作成、診断基準を臨床応用したアトピー性脊髄炎前向き調査の開始など当初の目的に沿った研究実施および研究成果がみられた。研究結果については国内、国際学会での発表、国際学術誌への投稿を行い、本研究班における成果の周知に努めた。アトピー性脊髄炎の新規診断基準はアトピー性脊髄炎だけでなく、多発性硬化症、その他の脊髄炎などについても本疾患を除外することにおいて非常に有用と考えられ、脊髄疾患における診療の質の向上のみならず、インターフェロンβ療法など高額な治療法の適正な使用につながる可能性があるなど医療経済的にも重要な研究成果が挙げられた。今後は新規アトピー性脊髄炎の診断基準を用いた国内における前向き調査の継続および海外との共同臨床疫学調査の実施を行い、人種による有病率の差、臨床像の差、治療の実態などを明らかにし、アトピー性脊髄炎の早期診断の実現や免疫学的な新規バイオマーカーの開発の継続および各種免疫学的治療によるバイオマーカーの変動の検討による新規治療法や予防法の開発に関する研究が重要と考えられた。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

飛松省三

九州大学大学院医学研究院臨床神経生理学・教授
楠進

近畿大学医学部神経内科・教授

坂田清美

岩手医科大学医学部衛生学公衆衛生学・教授

谷脇考恭

久留米大学呼吸器神経膠原病内科・教授

河村信利

九州大学病院神経内科・特任講師

A. 研究目的

アトピー性脊髄炎はアトピー性皮膚炎、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、食物アレルギー、アレルギー性結膜炎などのアトピー性疾患に伴う脊髄炎である。患者は脊髄障害による四肢の異常感覚(じんじん感)、筋力低下、感覚低下、歩行障害、腱反射異常、排尿障害などの症状により長期にわたり日常生活に重大な支障をきたし、一部では末梢神経障害を合併する。アトピー性脊髄炎の原因としてはアトピー素因を背景としたアレルギー的機序による炎症性の脊髄障害が推定されている。病理学的には脊髄への好酸球の浸潤、免疫学的には髄液におけるインターロイキン-9、エオタキシンなどの上昇を認めることから、好酸球や Th2 細胞、Th9 細胞が病態に関与していると考えられているが、その詳細なメカニズムは不明である。治療法としてはステロイドや血漿交換などの免疫療法が有効との報告があるものの確立した治療法がないのが現状である。本疾患に関してはわが国のみならず、欧米など海外からも同様の報告がされつつある。

アトピー性脊髄炎に関する緊急的、社会的な問題点として①アトピー患者の急増による本疾患の増加、②原因不明の脊髄炎として放置され、③異常感覚の有効な治療法がない現状、④患者会からの実態把握の要望、⑤類似疾患であるが治療法の異なる多発性硬化症との鑑別が重要(高額なインターフェロンβ療法の導入を避けるため)、などが挙げられる。これらの問題に対応するためにはアトピー性脊髄炎がさらに医療従事者や患者に認知され、適切に早期診断、治療されることが重要と考えられるが、現行におけるアトピー性脊髄炎の診断基準は臨床所見に基づくものしかなく十分とはいえない。

本研究では、従来の診断基準でのアトピー性脊髄炎の臨床疫学調査結果の解析や免疫学的、神経生理学的な手法を用いた新規診断マーカーに関する検討を行

い、より感度・特異度の高い新規のアトピー性脊髄炎診断基準を作成。アトピー性脊髄炎の適切な早期診断に寄与することを目的とする。さらに、新規診断基準を用いた日本国内や海外での本疾患の実態を把握や治療指針の作成を行うことにより、新規治療法や予防法の開発を目指す。

B. 研究方法

1) アトピー性脊髄炎の電気生理学的検査結果の解析

アトピー性脊髄炎の診断基準の補助項目に有用な電気生理学的マーカーについて検討するために、アトピー性脊髄炎の電気生理学的検査結果の特徴およびその臨床的相関について多発性硬化症との比較検討を行った。九州大学病院にて診療され、運動誘発電位(MEP)、感覚誘発電位(SEP)、視覚誘発電位(VEP)のいずれかの検査を施行されたアトピー性脊髄炎 70 例および抗アクアポリン 4 抗体陰性かつ McDonald の診断基準を満たす多発性硬化症 93 例を対象として、運動誘発電位、感覚誘発電位、視覚誘発電位の各パラメータについて解析を行った。誘発電位の結果に基づいて正常と異常に分類した。

2) 新規アトピー性脊髄炎診断基準の作成および感度・特異度の検討

過去の全国調査や電気生理学的検査結果の解析などから作成したアトピー性脊髄炎診断基準(案)を原案として、より高い精度の診断基準を作成する目的にて多数例のアトピー性脊髄炎と多発性硬化症の臨床的特徴の比較検討を行った。臨床症状、血液検査、髄液検査、電気生理学的検査、画像検査結果について詳細な比較検討を行い、有意な違いがみられた項目のみを診断基準の補助項目とした。さらに、診断基準をみたすアトピー性脊髄炎および 69 例のうち、アトピー性脊髄炎群は従来の診断基準を満たし、5 年以上の観察後に頭部 MRI を施行し、多発性硬化症の McDonald 基準を満たさない 16 例を真のアトピー性脊髄炎、脊髄炎で発症し抗アクアポリン 4 抗体陰性で McDonald 基準を満たし、アレルギー特異的 IgE 値を測定した多発性硬化症 51 例を真の多発性硬化症として、新規アトピー性脊髄炎診断基準の精度、妥当性を検討した。

3) アトピー性脊髄炎の新規診断基準英語版の作成

感度、特異度などを検討し、その妥当性について確認した新規のアトピー性脊髄炎について、英語版を作成した。日本語版を元に、英語版診断基準案を作成し、班員会議にてその表現等について検討、改訂を行い、

最終的な英語版を作成した。

4) 気管支喘息及びアトピー性皮膚炎患者におけるアトピー性脊髄炎の前向き調査

新規のアトピー性脊髄炎診断基準の臨床における有用性を検討する目的にて、呼吸器・気管支喘息外来および皮膚科外来におけるアトピー性脊髄炎の前向き調査を施行した。班員施設(久留米大学呼吸器・神経・膠原病内科、近畿大学皮膚科)の外来気管支喘息患者およびアトピー性皮膚炎において、2010年より前向き調査を開始した。気管支喘息およびアトピー性皮膚炎にて同施設を外来受診した20歳以上の患者を対象として、調査同意書を取得。同意が得られた患者に対して、登録票の記載を行った。問診表にて手指のジンジン感、その他の部位のしびれ感、発作的な搔痒などの項目においてひとつでも自覚症状がある患者に対して、神経内科専門医による診察を施行し、脊髄症状が疑われる場合には頸椎MRIなどの検査を施行し、2011年10月までの結果をまとめた。

5) アトピー性脊髄炎の免疫学的マーカーに関する検討

アトピー性脊髄炎の診断における免疫学的な新規生体マーカーを開発するために、アトピー性脊髄炎患者の末梢血を用いたフローサイトメトリー法によるTh9細胞の同定および血小板機能の測定を行った。フローサイトメトリー法による解析では、アトピー性脊髄炎患者、視神経脊髄炎患者および健常者の末梢血より単核球成分を分離し、抗CD4抗体、抗インターロイキン9抗体を用いたフローサイトメトリーにより、CD4陽性、インターロイキン9陽性であるTh9細胞の末梢血単核球における頻度を測定した。血小板機能の検討においては、アトピー性脊髄炎患者17例と正常コントロール35例を対象として、VerifyNowシステムを用いた末梢血の血小板機能に關与するGP IIb/IIIaの測定を行った。患者、健常者および男女での比較、各種臨床パラメーターとの相関を解析することにより、GP IIb/IIIaのアトピー性脊髄炎の診断における有用性についての検討を行った。

(倫理面への配慮)

本研究内容に関して各研究施設(九州大学病院、近畿大学病院、久留米大学病院)のIRBの承認を得た。

C. 研究成果

1) アトピー性脊髄炎の電気生理学的検査結果の解析

視覚機能とVEPの解析では、アトピー性脊髄炎患者

は、MS患者より視覚障害の病歴、視神経萎縮の頻度は有意に低く、視力は有意に良好であった。P100異常は、多発性硬化症患者が55.6%であったのに対し、アトピー性脊髄炎患者では9.5%と有意に低い頻度であった。SEPの解析では、中枢神経異常の頻度は、アトピー性脊髄炎患者と多発性硬化症患者との間では上下肢ともに有意差はなかった。末梢神経異常については、上肢ではMS患者が4.4%であったのに対し、アトピー性脊髄炎患者では33.3%と有意に高い頻度であった一方、下肢ではアトピー性脊髄炎患者と多発性硬化症患者との間では有意差はなかった。運動症状とMEPの解析では、下肢運動症状の程度と運動障害の病歴を有する頻度は、アトピー性脊髄炎患者で有意に低かった。中枢神経異常の頻度は、上肢ではアトピー性脊髄炎と多発性硬化症との間では有意差はなかった一方、下肢では多発性硬化症が54.4%であったのに対し、アトピー性脊髄炎では28.2%と有意に低い頻度であった。末梢神経異常の頻度は、MS患者では上肢2.9%、下肢2.9%に比し、アトピー性脊髄炎では上肢12.8%、下肢17.9%と有意に高頻度であった。これらの解析結果から、多発性硬化症と比較して、アトピー性脊髄炎の誘発電位検査はVEPや下肢MEPでは正常例が多く、MEP、SEPでは末梢神経異常例が比較的多いという特徴が示唆された。

2) 新規アトピー性脊髄炎診断基準の作成および感度・特異度の検討

新規アトピー性脊髄炎診断基準の作成にあたり、診断項目の検討のために行ったアトピー性脊髄炎と多発性硬化症の臨床像、各種診断マーカーの比較において、アトピー性脊髄炎では1)アトピー性疾患の既往がある、2)血清IgE値の上昇を認める、3)髄液IL9値の上昇を認める、4)髄液eotaxin値の上昇を認める、5)OCB陰性、6)MRIにてMSのBarkhof基準を満たさない症例が有意に高頻度でみられた。本結果から有意な違いがみられた項目のみを新規診断基準の診断、補助項目として用いて、新規診断基準を作成した(表1)。除外診断項目は多発性硬化症、寄生虫性脊髄炎、視神経脊髄炎、膠原病、HTLV-1関連脊髄症、神経梅毒、サルコイドーシス、頸椎症性脊髄症、脊髄腫瘍、脊髄動静脈奇形とした。

新規診断基準を用いて、5年以上の経過観察を行ったアトピー性脊髄炎症例(真の陽性と仮定)、アレルギー学的な検査を行った多発性硬化症症例(真の陰性と仮定)を対象とした精度、妥当性の検討を行った結果、感度、特異度はともに93.3%で、陽性的中率は82.4%、陰性的中率は97.7%であった。

3) アトピー性脊髄炎の新規診断基準英語版の作成

新規のアトピー性脊髄炎について、様々な検討をもとに作成した日本語版を元に、英語版診断基準案を作成した(表 1)。

4) 気管支喘息患者及びアトピー性皮膚炎患者におけるアトピー性脊髄炎の前向き調査

久留米大学病院、内科、呼吸器外来に受診した気管支喘息患者 110 例において調査を行った。調査対象者の平均年齢は 52.7 歳、性別は男性 43 名、女性 67 名 (39% vs. 61%) で、発症年齢の平均は 36.8% であった。アトピー性皮膚炎は 26 例、鼻炎は 54 例で併発しており、両者を持つものは 19 例であった。好酸球数が $500/\mu\text{l}$ 以上であったのは 20/107 名 (19%) で、血清 IgE 値が 240 IU/l 以上であったのは 47/105 名 (45%)、両者が高値であったのは 10 名であった。13/110 例 (11.8%) において手指のじんじん感の自覚を認めた。このうち血清 IgE 高値は 7/13 名 (54%) であった。同意が得られた患者 9 名において神経診察を施行し、膝蓋腱反射は正常 7 例、減弱 2 例で、亢進している症例はいなかった。頸椎 MRI は 5 例で施行し、頸椎症 2 例、所見なし 3 例であった。また、この 13 例は数か月後の再来時には手指のジンジン感は消失していた。この結果、脊髄炎が疑われる症例は 1 例も認めなかった。近畿大学病院におけるアトピー性皮膚炎における調査では、140 例中、神経内科に紹介が必要な神経障害をきたした症例はいなかった。

5) アトピー性脊髄炎の免疫学的マーカーに関する検討

アトピー性脊髄炎患者の末梢血単核球を用いて、CD4、IL-9 の染色による Th9 細胞の同定を試みた。健常者におけるフローサイトメトリーによる末梢血中の CD4、IL-9 共陽性細胞は 0% であった。アトピー性脊髄炎患者における同細胞は 0.03%、対象として行った視神経脊髄炎患者における同細胞の頻度は 0.22% であった。少数例の検討ではあるがアトピー性脊髄炎患者の末梢血においてごく少数の Th9 細胞を同定したが、他疾患に比較して有意な Th9 細胞の頻度上昇は認めなかった。

アトピー性脊髄炎における血小板機能の検討においては、血小板数を含めた血球数はアトピー性脊髄炎と健常コントロールにおいて有意な違いは認めなかった。GP IIb/IIIa 値については男女を合わせたアトピー性脊髄炎群 (mean \pm SD: 224.8 \pm 44.1) では健常コントロール (mean \pm SD: 201.9 \pm 29.5) よりも高い傾向がみられたが、有意差には至らなかった ($p=0.06$)。男女差においては、女性において有意に高値を示した ($p<0.05$)。

男女別に行った解析では、男女ともにアトピー性脊髄炎患者において、健常コントロールよりも有意に高値であった。アトピー性脊髄炎患者では、GP IIb/IIIa と血小板数は有意な正相関を示したが、発症年齢や重症度を含めた各種臨床パラメーターとの相関はみられなかった。

6) アトピー性脊髄炎患者における遺伝学的背景の検討

アトピー性脊髄炎では、健常者より *HLA-DPB1*0201* の頻度が有意に高かった (54.5% vs. 31.9%, $P_{\text{corr}}=0.0150$)。また、*HLA-DPB1*0201* アリル保有の有無で、臨床的特徴に有意な違いはなかった。

D. 考察

1) アトピー性脊髄炎の電気生理学的検査結果の解析

アトピー性脊髄炎の誘発電位検査における特徴として、①視覚誘発電位が正常、②下肢の運動誘発電位が正常、③運動、感覚誘発電位での末梢性異常を伴う例が比較的多い、という特徴が明らかとなった。この特徴は発症初期の段階で多発性硬化症との鑑別に有用と考えられる。また、末梢性病変が有意に多い結果はアトピー性脊髄炎では中枢だけでなく、末梢神経炎も合併しやすいという以前の報告を支持する結果であり、今後は末梢神経伝導検査による評価についても検討の余地があると考えられた。

2) 新規アトピー性脊髄炎診断基準の作成および感度・特異度の検討

今回、本研究班において、最終的なアトピー性脊髄炎の診断基準の作成を終了した。以前の診断基準からの変更点として、電気生理学的検査項目を削除した点、オリゴクローナルバンド陰性を追加した点、髄液 IL9、eotaxin 値を追加した点が大きな改訂点となった。5 年以上フォローしたアトピー性脊髄炎と脊髄発症の多発性硬化症の鑑別における新規アトピー性脊髄炎診断基準の感度・特異度は 93% 以上であり、本診断基準は多発性硬化症の国際的な診断基準である McDonald 基準の診断感度 (83%)、特異度 (83%) に比較して、非常に高い精度の診断基準であることが判明し、妥当性が証明された。新規診断基準については神経免疫研究班会議においても発表を行い、広報、周知に努めた。

3) アトピー性脊髄炎の新規診断基準英語版の作成

本研究班において、新規に作成したアトピー性脊髄炎診断基準英語版と新規診断基準の妥当性に関する

論文が英文誌 (Journal of the Neurological Sciences) に掲載された。今後は、国外での共同臨床疫学調査の実施が重要であり、これらにより国外での患者実態の把握、人種による有病率の差、臨床像の差、治療の実態を明らかにすることが、アトピー性脊髄炎の早期診断の実現および研究成果の社会的な還元が必要と考えられた。

4) 気管支喘息患者及びアトピー性皮膚炎患者におけるアトピー性脊髄炎の前向き調査

今回、気管支喘息患者 110 例およびアトピー性皮膚炎患者 140 例における前向き調査では、明らかにアトピー性脊髄炎診断基準を満たす患者はいなかった。症例数が少なかったために検出できなかったことやアトピー性脊髄炎の発症頻度が低いことが考えられた。今回の調査は本邦における初めて前向き調査であり、かつ途中経過であることから、今後も調査継続が重要と考えられた。

4) アトピー性脊髄炎の免疫学的マーカーに関する検討

今回の末梢血を用いた Th9 細胞に関する解析や血小板機能に関する検討では、アトピー性脊髄炎患者の末梢血での Th9 同定の成功、血小板機能低下傾向の発見など新規の知見を得ることができたが、新規診断基準に応用可能な免疫学的生体マーカーの同定、開発

にまでは至っていない。今後は髄液における Th9 細胞の同定、頻度の解析や症例数を増やした検討が必要と考えられた。GP IIB/IIIa のアトピー性脊髄炎における上昇は本研究班における新たな知見のひとつで、英文誌 (Journal of the Neurological Sciences) に掲載された。今後はさらに免疫学的な新規バイオマーカーの開発の継続および各種免疫学的治療によるバイオマーカーの変動の検討を行うことにより、新規治療法や予防法の開発に関する研究が重要であると考えられた。

6) アトピー性脊髄炎患者における遺伝学的背景の検討

日本人アトピー性脊髄炎では、*HLA-DPB1*0201* が疾患感受性遺伝子となっていた。日本人において、これまで通常型多発性硬化症の疾患感受性遺伝子として報告された *HLA-DRB1*1501*、視神経髄炎/視神経脊髄型多発性硬化症の疾患感受性遺伝子として報告された *HLA-DPB1*0501*、多発性硬化症の疾患抵抗性遺伝子として報告された *HLA-DRB1*0901* は、アトピー性脊髄炎では関連がなく、アトピー性脊髄炎の遺伝学的背景は多発性硬化症とは異なる可能性が示唆された。今後は症例数を増やし、この相関を再検討する必要がある。また *HLA-DPB1*0201* のアトピー性脊髄炎における作用機序を明らかにすることにより、アトピー性脊髄炎の新規治療法の開発につながる可能性がある。

表1 新規アトピー性脊髄炎診断基準

New diagnostic criteria for atopic myelitis	
Criteria	
Absolute Criteria	All three of the following are essential 1) Myelitis with unknown etiology 2) Positive for allergen-specific IgE 3) Negative for Barkhof brain MRI lesions
Pathological Criteria	Existence on spinal cord biopsy samples of perivascular lymphocyte cuffings with various degree of eosinophil infiltration, sometimes accompanied by granuloma.
Supporting Criteria	1) Presence and/or past history of atopic disease
Positive findings	2) Serum hyperIgEemia (≥ 240 U/ml) 3) Increased CSF level of IL9 (>14.0 pg/ml) or eotaxin (>2.2 pg/ml)
Negative findings	4) No OCB in the CSF
Diagnosis	
Definite	1) Absolute Criteria + Major Pathological Criteria OR 2) Absolute Criteria + two or all of the Supporting Criteria(1-3) + the Supporting Criterion (4)
Probable	1) Absolute Criteria + one of the Supporting Criteria(1-3) + the Supporting Criterion (4) OR 2) Absolute Criteria + two or all of the Supporting Criteria(1-3)

E. 結論

研究代表者、分担研究者研究代表者、分担研究者からなる研究班を組織し、難治性疾患であるアトピー性脊髄炎の診断作成や臨床調査についての統合的な研究を遂行した。本研究班において作成された精度の高く、明確な新規診断基準は今後のアトピー性脊髄炎の診療、疫学調査、研究において根幹となる重要な成果と考えられた。加えて、アトピー性脊髄炎の新規診断基準はアトピー性脊髄炎だけでなく、多発性硬化症やその他の脊髄炎などにおいても本疾患の鑑別などの際に非常に有用と考えられ、脊髄疾患における診療の質の向上に寄与すると考えられた。また、脊髄炎では多発性硬化症の初発の除外が重要であるが、本診断基準による適切な診断が可能となれば、多発性硬化症に使用されるインターフェロンβ療法など高額な免疫療法の適正な使用につながる可能性があり、医療経済的にも重要な研究成果が挙げられた。今後は、新規アトピー性脊髄炎の診断基準を用いた国内における前向き調査の継続および海外との共同臨床疫学調査の実施を通して、人種による有病率の差、臨床像の差、治療の実態など解明、アトピー性脊髄炎の早期診断の実現などが期待される。さらに免疫学的な新規バイオマーカーの開発の継続および各種免疫学的治療によるバイオマーカーの変動の検討を行うことにより、新規治療法や予防法の開発に関する研究が重要と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kira J. The expanding phenotype of CLIPPERS: is it a disease or a syndrome? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 83(1): 2-3. 2012
- 2) Uehara T, Murai H, Yamasaki R, Kikuchi H, Shigeto H, Ohyagi Y, Kira J. Thymoma-associated progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus successfully treated with thymectomy and intravenous immunoglobulin. *Eur Neurol.* 66(6): 328-330. 2011
- 3) Iwata T, Shigeto H, Ogata K, Hagiwara K, Kanamori Y, Uehara T, Ohyagi Y, Tobimatsu S, Kira J. Hyperexcitability restricted to the lower limb motor system in a patient with stiff-leg syndrome. *J Clin Neurosci.* 18(12): 1720-2. 2011
- 4) Kawamura N, Piao H, Minohara M, Matsushita T, Kusunoki S, Matsumoto H, Ikenaka K, Mizunoe Y, Kira J. Campylobacter jejuni DNA-binding protein from starved cells in Guillain-Barré syndrome patients. *J Neuroimmunol.* 240-241: 74-8. 2011
- 5) Kira J. Autoimmunity in neuromyelitis and opticospinal multiple sclerosis: Astrocytopathy as a common denominator in demyelinating disorders. *J Neurol Sci.* 311(1-2): 69-77. 2011
- 6) Fang L, Isobe N, Yoshimura S, Yonekawa T, Matsushita T, Masaki K, Doi H, Ochi K, Miyamoto K, Kawano Y, Kira J. Interleukin-7 receptor alpha gene polymorphism influences multiplesclerosis risk in Asians. *Neurology.* 76(24): 2125-7. 2011
- 7) McElroy JP, Isobe N, Gourraud PA, Caillier SJ, Matsushita T, Kohriyama T, Miyamoto K, Nakatsuji Y, Miki T, Hauser SL, Oksenberg JR, Kira J. SNP-based analysis of the HLA locus in Japanese multiple sclerosis patients. *Genes Immun.* 12(7): 523-30, 2011
- 8) Pineda AA, Minohara M, Kawamura N, Matsushita T, Yamasaki R, Sun X, Piao H, Shimokawa H, Kira J. Preventive and therapeutic effects of the selective Rho-kinase inhibitor fasudil on experimental autoimmune neuritis. *J Neurol Sci.* 306(1-2): 115-20. 2011
- 9) Kira J. Astrocytopathy in Balo's disease. *Mult Scler.* 17(7): 771-9. 2011
- 10) Shinoda K, Matsushita T, Furuta K, Isobe N, Yonekawa T, Ohyagi Y, Kira J. Wall-eyed bilateral internuclear ophthalmoplegia (WEBINO) syndrome in a patient with neuromyelitis optica spectrum disorder and anti-aquaporin-4 antibody. *Mult Scler.* 17(7): 885-7. 2011
- 11) 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.* 21(5): 516-32. 2011
- 12) Piao H, Minohara M, Kawamura N, Li W, Matsushita T, Yamasaki R, Mizunoe Y, Kira J. Tissue binding patterns and in vitro effects of Campylobacter jejuni DNA-binding protein

- from starved cells. *Neurochem Res.* 36(1): 58-66, 2011.
- 13) Matsuse D, Kitada M, Kohama M, Nishikawa K, Makinoshima H, Wakao S, Fujiyoshi Y, Heike T, Nakahata T, Akutsu H, Umezawa A, Harigae H, Kira J, Dezawa M. Human umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells differentiate into functional Schwann cells that sustain peripheral nerve regeneration. *J Neuropathol Exp Neurol.* 69(9): 973-85, 2010.
 - 14) Yonekawa T, Matsushita T, Minohara M, Isobe N, Masaki K, Yoshimura S, Nishimura S, Kira J: T cell reactivities to myelin protein-derived peptides in neuromyelitis optica patients with anti-aquaporin-4 antibody. *Neurology Asia.* 16: 139-142, 2011.
 - 15) Riwanti Estiasari, Matsushita T, Masaki K, Akiyama T, Yonekawa T, Isobe N, Kira J: Comparison of clinical, immunological and neuroimaging features between anti-aquaporin-4 antibody-positive and -negative Sjögren's syndrome patients with central nervous system manifestations. *Multiple Sclerosis (in press).*
 - 16) Isobe N, Kanamori Y, Yonekawa T, Matsushita T, Shigetou H, Kawamura N, Kira J: First diagnostic criteria for atopic myelitis with special reference to discrimination from myelitis-onset multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 316(1-2): 30-5. 2012
 - 17) Isobe N, Yonekawa T, Matsushita T, Kawano Y, Masaki K, Yoshimura S, Fichna J, Chen S, Furmaniak J, Smith BR, Kira J: Quantitative assays for anti-aquaporin-4 antibody with subclass analysis in neuromyelitis optica. *Multiple Sclerosis (in press).*
 - 18) Saida T, Itoyama Y, Tashiro K, Kira J, Hao Q, the Interferon Beta-1a Multiple Sclerosis Study Group of Japan: Intramuscular interferon beta-1a is effective in Japanese patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a pre-treatment versus treatment comparison study of gadolinium-enhanced MRI brain lesions. *Multiple Sclerosis (in press).*
 - 19) 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.
 - 20) Masaki K, Suzuki So, Matsushita T, Yonekawa T, Matsuoka T, Isobe N, Motomura T, Wu XM, Tabira T, Iwaki T, Kira J: Extensive loss of connexins in Baló's disease. *Acta Neuropathol (in press).*
 - 21) Gulibahaer A, Yamashita K, Torii T, Furuta K, Isobe N, Matsushita T, Masaki K, Matsumoto S, Kira J: Clinical disability progression and platelet GP II b/IIIa values in patients with atopic myelitis. *J Neuroimmunol.* 246(1-2): 108-12. 2012.
 - 22) Miura S, Kida H, Nakajima J, Noda K, Nagasato K, Ayabe M, Aizawa H, Hauser M, Taniwaki T. Anhedonia in Japanese patients with Parkinson's disease: Analysis using the Snaith-Hamilton Pleasure Scale. *Clin Neurol Neurosurg.* 114: 352-355, 2012.
 - 23) Miyake Y, Tanaka K, Fukushima W, Sasaki S, Kiyohara C, Tsuboi Y, Yamada T, Oeda T, Miki T, Kawamura N, Sakae N, Fukuyama H, Hirota Y, Nagai M; Fukuoka Kinki Parkinson's Disease Study Group (contributor: Taniwaki T). Dietary intake of metals and risk of Parkinson's disease: a case-control study in Japan. *J Neurol Sci.* 306: 98-102, 2011.
 - 24) Miyake Y, Tanaka K, Fukushima W, Sasaki S, Kiyohara C, Tsuboi Y, Yamada T, Oeda T, Miki T, Kawamura N, Sakae N, Fukuyama H, Hirota Y, Nagai M; Fukuoka Kinki Parkinson's Disease Study Group. (contributor: Taniwaki T). Dietary intake of metals and risk of Parkinson's disease: a case-control study in Japan. *Parkinsonism Relat Disord.* 17: 446-50, 2011
 - 25) Kiyohara C, Miyake Y, Koyanagi M, Fujimoto T, Shirasawa S, Tanaka K, Fukushima W, Sasaki S, Tsuboi Y, Yamada T, Oeda T, Miki T, Kawamura N, Sakae N, Fukuyama H, Hirota Y, Nagai M; Fukuoka Kinki Parkinson's Disease Study Group. (contributor: Taniwaki T). APOE and CYP2E1 polymorphisms, alcohol consumption, and Parkinson's disease

- in a Japanese population. *J Neural Transm.* 118: 1335-44, 2011.
- 26) Sakata k, et al. Seropositivity for Anti-HCV Core Antigen is Independently Associated With Increased All-Cause, Cardiovascular, and Liver Disease-Related Mortality in Hemodialysis Patients. *J Epidemiol.* 21(6): 491-9, 2011
 - 27) Sakata k, et al. Serum low-density lipoprotein to high-density lipoprotein ratio as a predictor of future acute myocardial infarction among men in a 2.7-year cohort study of a Japanese northern rural population. *J Atheroscler Thromb.* 18(2): 89-98, 2011
 - 28) Piero P, Longo MR, Scalia F, Polosa R, Kira J, Falsaperla R. Recurrent Hopkin's syndrome: a case report and review of the literature. *J Neurol Sci.* 297(1-2): 89-91, 2010.
 - 29) Matsuoka T, Suzuki SO, Iwaki T, Tabira T, Ordinario AT, Kira J. Aquaporin-4 astrocytopathy in Baló's disease. *Acta Neuropathol.* 120(5): 651-60, 2010.
 - 30) Yamasaki R, Tanaka M, Fukunaga M, Tateishi T, Kikuchi H, Motomura K, Matsuoka T, Ohyagi Y, Kira J. Restoration of microglial function by granulocyte-colony stimulating factor in ALS model mice. *J Neuroimmunol.* 229(1-2): 51-62, 2010.
 - 31) Yoshimura S, Ochi H, Isobe N, Matsuoka 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.* 2010 16(10): 1178-88. 2010.
 - 32) Matsuoka T, Isobe N, Kawajiri M, Mogi M, Tsukuda K, Horiuchi M, Ohyagi Y, Kira J. CSF angiotensin II and angiotensin-converting enzyme levels in anti-aquaporin-4 autoimmunity. *J Neurol Sci.* 295(1-2): 41-5. 2010.
 - 33) Kira J. Neuromyelitis optica and opticospinal multiple sclerosis: Mechanisms and aetiology. *Pathophysiology.* 18(1): 69-79. 2011.
 - 34) Tateishi T, Tanaka M, Matsuoka T, Kikuchi H, Isobe N, Ohyagi Y, Kira J. CSF chemokine alterations related to the clinical course of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neuroimmunol.* 222(1-2): 76-81, 2010.
 - 35) Matsuoka T, Isobe N, Piao H, Matsuoka T, Ishizu T, Doi H, Masaki K, Yoshiura T, Yamasaki R, Ohyagi Y, Kira J. Reappraisal of brain MRI features in patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica according to anti-aquaporin-4 antibody status. *J Neurol Sci.* 291(1-2): 37-43, 2010.
 - 36) Okada K, Matsuoka T, Kira J, Tsuji S. B-cell activating factor of the TNF family is upregulated in neuromyelitis optica. *Neurology.* 74(2): 177-8, 2010.
 - 37) Isobe N, Matsuoka T, Yamasaki R, Ramagopalan SV, Kawano Y, Nishimura Y, Ebers GC, 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. *Mult Scler.* 16(2): 147-55, 2010.
 - 38) Ueda M, Kawamura N, Tateishi T, Sakae N, Motomura K, Ohyagi Y, Kira J. Phenotypic spectrum of hereditary neuralgic amyotrophy caused by the SEPT9 R88W mutation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 81(1): 94-6, 2010.
 - 39) Piao H, Minohara M, Kawamura N, Li W, Mizunoe Y, Umehara F, Goto Y, Kusunoki S, Matsuoka T, Ikenaka K, Maejima T, Nabekura J, Yamasaki R, Kira J. Induction of paranodal myelin detachment and sodium channel loss in vivo by Campylobacter jejuni DNA-binding protein from starved cells (C-Dps) in myelinated nerve fibers. *J Neurol Sci.* 288(1-2): 54-62, 2010..
 - 40) Yamasaki T, Goto Y, Ohyagi Y, Monji A, Munetsuna S, Minohara M, Minohara K, Kira J, Kanba S, Tobimatsu S. Selective Impairment of Optic Flow Perception in Amnesic Mild Cognitive Impairment: Evidence From Event-Related Potentials. *J Alzheimers Dis.* 28(3): 695-708, 2012
 - 41) Horie S, Yamasaki T, Okamoto T, Nakashima T, Ogata K, Tobimatsu S. Differential roles of spatial frequency on reading processes for ideograms and phonograms: A high-density ERP study. *Neurosci Res.* 72(1): 68-78, 2012
 - 42) Kikuchi Y, Ogata K, Umesaki T, Yoshiura T,

- Kenjo M, Hirano Y, Okamoto T, Komune S, Tobimatsu S. Spatiotemporal signatures of an abnormal auditory system in stuttering. *Neuroimage*. 55(3): 891-9. 2011
- 43) Kirimoto H, Ogata K, Onishi H, Oyama M, Goto Y, Tobimatsu S. Transcranial direct current stimulation over the motor association cortex induces plastic changes in ipsilateral primary motor and somatosensory cortices. *Clin Neurophysiol*. 122(4): 777-83, 2011.
- 44) Mitsudo T, Kamio Y, Goto Y, Nakashima T, Tobimatsu S. Neural responses in the occipital cortex to unrecognizable faces. *Clin Neurophysiol*. 122(4): 708-18, 2011.
- 45) Hagiwara K, Okamoto T, Shigeto H, Ogata K, Somehara Y, Matsushita T, Kira J, Tobimatsu S. Oscillatory gamma synchronization binds the primary and secondary somatosensory areas in humans. *Neuroimage*. 51(1): 412-20, 2010
- 46) Miyazaki Y, Koike H, Ito M, Atsuta N, Watanabe H, Katsuno M, Kusunoki S, Sobue G. Acute superficial sensory neuropathy with generalized anhidrosis, anosmia, and ageusia. *Muscle Nerve*. 43(2): 286-8, 2011.
- 47) Kusunoki S, Kaida K. Antibodies against ganglioside complexes in Guillain-Barré syndrome and related disorders. *J Neurochem*. 116(5): 828-32, 2011.
- 48) Saigoh K, Izumikawa T, Koike T, Shimizu J, Kitagawa H, Kusunoki S. Chondroitin beta-1,4-N-acetylgalactosaminyltransferase-1 missense mutations are associated with neuropathies. *J Hum Genet*. 56(2): 143-6, 2011.
- 49) Kawagashira Y, Kondo N, Atsuta N, Iijima M, Koike H, Katsuno M, Tanaka F, Kusunoki S, Sobue G. IgM MGUS anti-MAG neuropathy with predominant muscle weakness and extensive muscle atrophy. *Muscle Nerve*. 42(3): 433-5, 2010.
- 50) Ueda A, Shima S, Miyashita T, Ito S, Ueda M, Kusunoki S, Asakura K, Mutoh T. Anti-GM1 antibodies affect the integrity of lipid rafts. *Mol Cell Neurosci*. 45(4): 355-62, 2010.
- 51) Tomita M, Watanabe H, Morozumi S, Kawagashira Y, Iijima M, Nakamura T, Katsuno M, Koike H, Hattori N, Hirayama M, Kusunoki S, Sobue G. Pyramidal tract involvement in Guillain-Barré syndrome associated with anti-GM1 antibody. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 81(5): 583-5, 2010.
- 52) Kaida K, Kusunoki S. Antibodies to gangliosides and ganglioside complexes in Guillain-Barré syndrome and Fisher syndrome: mini-review. *J Neuroimmunol*. 223(1-2): 5-12, 2010.
- 53) Curb JD, Ueshima H, Rodriguez BL, He Q, Koropatnick TA, Nakagawa H, Sakata K, Saitoh S, Okayama A; INTERLIPID study group. Differences in lipoprotein particle subclass distribution for Japanese Americans in Hawaii and Japanese in Japan: the INTERLIPID study. *J Clin Lipidol*. 5(1): 30-6, 2011.
- 54) Yokokawa H, Yasumura S, Tanno K, Ohsawa M, Onoda T, Itai K, Sakata K, Kawamura K, Tanaka F, Yoshida Y, Nakamura M, Terayama Y, Ogawa A, Okayama A. Serum low-density lipoprotein to high-density lipoprotein ratio as a predictor of future acute myocardial infarction among men in a 2.7-year cohort study of a Japanese northern rural population. *J Atheroscler Thromb*. 18(2): 89-98, 2011.
- 55) Suwazono Y, Nogawa K, Uetani M, Miura K, Sakata K, Okayama A, Ueshima H, Stamler J, Nakagawa H. Application of hybrid approach for estimating the benchmark dose of urinary cadmium for adverse renal effects in the general population of Japan. *J Appl Toxicol*. 31(1): 89-93, 2011.
- 56) Tanno K, Okamura T, Ohsawa M, Onoda T, Itai K, Sakata K, Nakamura M, Ogawa A, Kawamura K, Okayama A. Comparison of low-density lipoprotein cholesterol concentrations measured by a direct homogeneous assay and by the Friedewald formula in a large community population. *Clin Chim Acta*. 411(21-22): 1774-80, 2010.
- 57) Guo Z, Miura K, Turin TC, Hozawa A, Okuda N, Okamura T, Saitoh S, Sakata K, Nakagawa H, Okayama A, Yoshita K, Kadowaki T, R Choudhury S, Nakamura Y, L Rodriguez B, Curb JD, Elliott P, Stamler J,

- Ueshima H. Relationship of the polyunsaturated to saturated fatty acid ratio to cardiovascular risk factors and metabolic syndrome in Japanese: the INTERLIPID Study. *J Atheroscler Thromb.* 17(8): 777-84, 2010.
- 58) Ohsawa M, Kato K, Itai K, Tanno K, Fujishima Y, Konda R, Okayama A, Abe K, Suzuki K, Nakamura M, Onoda T, Kawamura K, Sakata K, Akiba T, Fujioka T. Standardized prevalence ratios for chronic hepatitis C virus infection among adult Japanese hemodialysis patients. *J Epidemiol.* 20(1): 30-9, 2010.
- 59) Mizutamari M, Sei A, Tokiyoshi A, Fujimoto T, Taniwaki T, Togami W, Mizuta H. Corresponding scapular pain with the nerve root involved in cervical radiculopathy. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. in press.
- 60) Miura S, Shibata H, Kida H, Noda K, Toyama T, Iwasaki N, Iwaki A, Ayabe M, Aizawa H, Taniwaki T, Fukumaki Y. Partial SPAST and DPY30 deletions in a Japanese spastic paraplegia type 4 family. *Neurogenetics.* 12(1): 25-31, 2011.
- 61) Miura S, Azuma K, Yamada K, Takamori S, Kawahara A, Noda K, Ayabe M, Kage M, Aizawa H, Taniwaki T. Combined treatment with prednisolone and tacrolimus for myasthenia gravis with invasive thymoma. *Acta Neurol Belg.* 110(1): 107-9, 2010.
- 62) Kiyohara C, Miyake Y, Koyanagi M, Fujimoto T, Shirasawa S, Tanaka K, Fukushima W, Sasaki S, Tsuboi Y, Yamada T, Oeda T, Shimada H, Kawamura N, Sakae N, Fukuyama H, Hirota Y, Nagai M. Genetic polymorphisms involved in dopaminergic neurotransmission and risk for Parkinson's disease in a Japanese population. *BMC Neurol.* 11: 89. 2011
- 63) Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Fukushima W, Kiyohara C, Tsuboi Y, Yamada T, Oeda T, Miki T, Kawamura N, Sakae N, Fukuyama H, Hirota Y, Nagai M; Fukuoka Kinki Parkinson's Disease Study Group. Dietary fat intake and risk of Parkinson's disease: a case-control study in Japan. *J Neurol Sci.* 288(1-2): 117-22, 2010.
- 64) Murakami K, Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Fukushima W, Kiyohara C, Tsuboi Y, Yamada T, Oeda T, Miki T, Kawamura N, Sakae N, Fukuyama H, Hirota Y, Nagai M; Fukuoka Kinki Parkinson's Disease Study Group. Dietary glycemic index is inversely associated with the risk of Parkinson's disease: a case-control study in Japan. *Nutrition.* 26(5): 515-21, 2010.
2. 学会発表
- 1) Masaki K, Suzuki SO, Matsushita T, Matsuoka T, Tabira T, Iwaki T, Kira J. Connexin astrocytopathy in multiple sclerosis, Baló's concentric sclerosis and neuromyelitis optica in Asians. ECTRIMS. Amsterdam, The Netherlands. 2011.10
- 2) Matsushita T, Tateishi T, Yonekawa T, Isobe N, Kira J. Increased CSF IL-17A, IL-6, CXCL8 and CXCL10 in patients with neuromyelitis optica at relapse and their clinical relevance. ECTRIMS. Amsterdam, The Netherlands. 2011.10
- 3) Yoshimura S, Matsushita T, Isobe N, Yonekawa T, Masaki K, kira J. Interaction of The IL-7RA Polymorphism rs6897932 and HLA-DRB1*0405 in Japanese Multiple Sclerosis Patients. ECTRIMS. Amsterdam, The Netherlands. 2011.10
- 4) Yoshimura S, Matsushita T, Isobe N, Yonekawa T, Masaki K, kira J. Common and Distinct Associations of HLA-DRB1 and -DPB1 Alleles with Anti-AQP4 Antibody-seropositive NMO/NMOSD, -seronegative NMO/NMOSD, and Non-NMO/NMOSD MS in Japanese. ECTRIMS. Amsterdam, The Netherlands. 2011.10
- 5) Kira J, Itoyama Y, Kikuchi S, Hao Q, Kurosawa T, Nagato K, Tsumiyama I, Rosenstiel P vonP von Zhang-Auberson L, Saida T. Oral fingolimod (FTY720) in Japanese patients with relapsing multiple sclerosis: results of a 12-month, phase 2 extension study. ECTRIMS. Amsterdam, The Netherlands. 2011.10

- 6) Kira J. Asian OSMS & NMO. 5th World Congress on Controversies in Neurology. Beijing, China. 2011.10
- 7) Kira J. OSMS & NMO in Japanese. Lecture at Peking University People's Hospital. Beijing, China. 2011.10
- 8) Isobe N, Yonekawa T, Matsushita T, Kawano Y, Masaki K, Yoshimura S, Kira J. Distinct features of neuromyelitis optica according to anti-aquaporin-4 antibody IgG subclass. American Neurological Association. San Diego, USA. 2011.9.
- 9) Yoshimura S, Isobe N, Matsushita T, Yonekawa T, Masaki K, Kira J. Common and Distinct Associations of HLA-DRB1 and -DPB1 Alleles with Neuromyelitis Optica and Multiple Sclerosis in Japanese. American Neurological Association. San Diego, USA. 2011.9.
- 10) Yoshimura S, Isobe N, Matsushita T, Yonekawa T, Masaki K, Kira J. An Increase in Japanese Multiple Sclerosis Patients with the Susceptibility Allele HLA-DRB1*0405 showing an Early Onset, Benign Course. PACTRIMS. Singapore, 2011.8.
- 11) Yoshimura S, Isobe N, Fang L, Matsushita T, Yonekawa T, Masaki K, Kira J. The IL-7RA Polymorphism rs6897932 only confers MS Susceptibility in Japanese when it interacts with HLA-DRB1*0405. PACTRIMS. Singapore, 2011.8.
- 12) Kira J. Reappraisal of Longitudinally Extensive Spinal Cord Lesions in MS & NMO East Asia Neurology Forum. 2011.4.
- 13) Yonekawa T, Isobe N, Kawano Y, Masaki K, Yoshimura S, Matsushita T, Chen S, Smith BR, Kira J. Quantitative Assay of Aquaporin-4 Antibody in Neuromyelitis Optica. American Academy of Neurology, Honolulu, USA 2011.4.
- 14) Masaki K, Matsuoka T, Suzuki SO, Yonekawa T, Isobe N, Tabira, Iwaki T, Wu XM, Ordinario AT, Matsushita T, Kira J. Anti-AQP4 antibody-independent astrocytopathy with extensive connexin loss in Baló's concentric sclerosis and allied conditions. American Academy of Neurology, Honolulu, USA 2011.4.
- 15) Kira J. Nosology & Pathology of Opticospinal MS. American Academy of Neurology, Honolulu, USA 2011.4.
- 16) Yoshimura S, Fang L, Isobe N, Yonekawa T, Matsushita T, Masaki K, Doi H, Kira J. Interleukin-7 receptor alpha gene polymorphism influences multiple sclerosis risks in Asians. American Academy of Neurology, Honolulu, USA 2011.4.
- 17) Kida H, Miura S, Noda K, Ayabe M, Taniwaki T. Clinical manifestation of the patients with Parkinson's disease who died in Kida hospital: the importance of cervical dystonia. 15 th International Congress of Parkinson's disease and Movement Disorders. Toronto, Canada. 2011.6.
- 18) Kira J. Asian variant of MS; Neuroimmunology session, Quadricentennial Neuroscience Summit (UST). Manila Philippine, 2011.1.
- 19) Kira J. Immunological basis and treatment of multiple sclerosis. Neuroimmunology session, Quadricentennial Neuroscience Summit (UST) In Multiple Sclerosis, 2011.01.
- 20) Tateishi T, Hokonohara T, Kikuchi H, Iwaki T, Fukumaki Y, Kira J. Multiple system degeneration with basophilic inclusions in Japanese ALS patients with FUS mutation. 21st International Symposium on ALS/MND. Florida, USA, 2010.12.
- 21) Kira J. Autoimmunity in patients with MS and NMO in Japan. European Charcot Foundation Symposium 2010, Italy, 2010.12.
- 22) Sakae N, Susaki, Motomura K, Kondo H, Nakayama K, Ohyagi Y, Kira J. Analysis of the SCA3/MJD Tg mice from the view of neuronal dysfunction. Society for Neuroscience annual meeting. San Diego, USA, 2010.11
- 23) Kamada T, Sun W, Takase K, Shigeto H, Kira J. Occurrence of spontaneous seizure activity in bilateral prenatal freeze-lesion rat model. Annual meeting of American Epilepsy Society. USA. 2010.12.
- 24) 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. ECTRIMS. Sweden. 2010.10.
- 25) Kira J, Matsuoka T, Suzuki SO, Yonekawa T, Masaki K, Tabira T, Iwaki T, Wu XM, Matsushita T. Extensive aquaporin-4 loss in Balo's concentric sclerosis: Anti-aquaporin-4 antibody-independent astrocytopathy in Balo's concentric sclerosis. ECTRIMS. Sweden. 2010.10
- 26) Matsushita T, Isobe N, Kawajiri M, Mogi M, Tsukuda K, Horiuchi M, Kira J. CSF angiotension-converting enzyme levels in anti-aquaporin-4 autoimmunity. ECTRIMS. Sweden, 2010.10
- 27) Isobe N, Yonekawa T, Matsushita T, Kawano Y, Masaki K, Chen S, Smith BR, 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, USA, 2010.9.
- 28) Ohyagi Y, Himeno E, Kira J. A new apomorphine therapy for Alzheimer's disease. 135th Annual Meeting of American Neurological Association. San Francisco, USA, 2010.9.
- 29) Kira J. Westernization of MS in Asia: Epidemiology and Overview. PACTRIMS. Indonesia. 2010.8.
- 30) Kira J, Wu XM. Glial cell biology in Balo's disease and allied conditions. PACTRIMS. Indonesia. 2010.8.
- 31) Doi H, Zong SY, Matsushita T, Isobe N, Yonekawa T, Masaki K, Kira J. Cytokine and T helper cell profiles in multiple sclerosis. PACTRIMS. Indonesia. 2010.8.
- 32) Masaki K, Matsuoka T, Suzuki SO, Wu XM, Zang KN, Yonekawa T, Isobe N, Ordinario AT, Tabira T, Iwaki T, Matsushita T, Kira J. Extensive aquaporin-4 loss in Balo's concentric sclerosis in the absence of anti-AQP4 antibody. PACTRIMS. 2010.8.
- 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 immunology meeting. Kobe. Japan. 2010. 8.
- 34) 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. Kobe. Japan. 2010.8
- 35) 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. Kobe. Japan. 2010.8
- 36) Kira J. Epidemiology and recent trends of multiple sclerosis in Asia. Taiwan Neurological Society Lecture 2010.6.
- 37) Kira J. Immunopathology of multiple sclerosis, neuromyelitis optica and Balo's disease. National Taiwan University Hospital Lecture. 2010.6
- 38) 吉良潤一. MS治療ガイドラインの国際比較. 第29回日本神経治療学会総会. 福井. 2011.11
- 39) 吉良潤一. 日本人における多発性硬化症の最近の動向と治療の展望. 大阪. 2011.10
- 40) 磯部紀子, 金森祐治, 米川智, 松下拓也, 重藤寛史, 河村信利, 吉良潤一. 脊髄初発多発性硬化症との比較に基づくアトピー性脊髄炎新診断基準の作成と検証. 第23回日本神経免疫学会学術集. 東京. 2011.9.
- 41) Gulibahaer A, Yamashita K, Torii T, Furuta K, Isobe N, Matsushita T, Kira J. Finding platelet aggregation in Atopic Myelitis patients by detecting GP IIb/IIIa 第23回日本神経免疫学会学術集. 東京. 2011.9.
- 42) 松下拓也, 吉村怜, 磯部紀子, 米川智, 眞崎勝久, 吉良潤一. サイトカイン・ケモカインプロフィールからみた視神経脊髄炎・多発性硬化症の特徴. 第23回日本神経免疫学会学術集. 東京. 2011.9.
- 43) 松下拓也, 吉村怜, 磯部紀子, 米川智, 眞崎勝久, 吉良潤一. 多発性硬化症・視神経脊髄炎におけるサイトカイン/ケモカイン動態. 第23回日本神経免疫学会学術集. 東京. 2011.9.
- 44) 金森祐治, 磯部紀子, 米川智, 松下拓也, 重藤寛史, 河村信利, 飛松省三, 吉良潤一. アトピー性脊髄炎と多発性硬化症の誘発電位所見の比較. 第52回日本神経学会総会. 名古屋. 2011.5.
- 45) Gulibahaer A, Yamashita K, Torii T, Furuta K, Kira J. Finding platelet aggregation in Atopic Myelitis patients by

- detecting GP IIb/IIIa. 第 52 回日本神経学会総会. 名古屋. 2011.5.
- 46) 真崎勝久, 鈴木諭, 松岡健, 米川智, 磯部紀子, 松下拓也, 岩城徹, 吉良潤一. Baló 病における抗 AQP4 抗体非依存性コネクシンアストロサイトパチー. 第 52 回日本神経学会総会. 名古屋. 2011.5.
- 47) 上原平, 萩原綱一, 岡本剛, 吉良潤一, 飛松省三. 経時的に変化する機能的ネットワークの定量的解析: 体性感覚誘発磁場応答への応用. 第 52 回日本神経学会総会. 名古屋. 2011. 5
- 48) 河村信利, 松下拓也, 重藤寛史, 大八木保政, 吉良潤一. 中枢神経障害を伴う CIDP におけるランビエ絞輪・傍絞輪部を標的とした自己抗体. 第 22 回日本末梢神経学会学術集会. 沖縄. 2011.9
- 49) 飛松省三. ヒト の並列的視覚情報処理. What, Where, When. 第 41 回新潟神経学夏期セミナー. 新潟. 2011.7.
- 50) 飛松省三. 視覚 系へのマルチモーダルなアプローチ. 第 13 回日本ヒト脳機能マッピング学会. 京都. 2011.9.
- 51) 佐野 謙, 貴田浩志, 頼田章子, 三浦史郎, 綾部光芳, 谷脇考恭. プシラミン治療中の関節リウマチ患者に発症した重症筋無力症の 1 例. 第 194 回日本神経学会地方会. 久留米. 2011.6
- 52) 佐野 謙, 貴田浩志, 頼田章子, 綾部光芳, 谷脇考恭. 失調性感覚障害で発症しステロイドパルス療法が有効であった抗 GM2 IgM 抗体陽性 Guillain-Barre 症候群(GBS)の 1 例. 第 196 回日本神経学会地方会. 沖縄. 2011.12
- 53) 貴田浩志, 佐野 謙, 頼田章子, 綾部光芳, 谷脇考恭. 脳底動脈形成部アテローム血栓性梗塞の 1 例. 第 197 回日本神経学会地方会. 福岡. 2012.3.
- 54) 頼田章子, 佐野 謙, 貴田浩志, 綾部光芳, 谷脇考恭. 尿閉が遷延した単純ヘルペス髄膜脳炎の 1 例. 第 16 回日本神経感染症学術集会. 東京. 2011.11.
- 55) 坂田清美, 他. 透析患者の死因: 岩手県透析患者コホート研究 5 年間追跡結果. 第 21 回日本疫学会学術集会. 札幌. 2011.1.
- 56) 坂田清美, 他. 血清アルブミン値と body mass index の組み合わせと介護認定ならびに死亡との関連—岩手県北地域コホート研究の平均 5.6 年の追跡結果から—. 第 21 回日本疫学会学術集会. 札幌. 2011.1.
- 57) 坂田清美, 他. 岩手県北地域の死亡、循環器疾患罹患状況および介護認定状況—岩手県北地域コホート研究の平均 5.6 年の追跡結果から—. 第 21 回日本疫学会学術集会. 札幌. 2011.1.
- 58) 坂田清美, 他. 地理的要因が脳卒中罹患におよぼす影響について—岩手県北地域コホート研究の平均 5.6 年の追跡結果から—. 第 21 回日本疫学会学術集会. 札幌. 2011.1.
- 59) 坂田清美, 他. LDLC/HDLC 比と高感度 CRP の層別化による中年男性心筋梗塞発症リスク評価—岩手県北地域コホート研究の平均 5.6 年の追跡結果から—. 第 21 回日本疫学会学術集会. 札幌. 2011.1.
- 60) 坂田清美, 他. 血液透析患者の突然死に影響する要因. 第 47 回日本循環器病予防学会. 福岡. 2011.6.
- 61) Sakata K, et al. Lack of Anti-hypertension Therapy among Males with CKD Additively Increases Risks for Stroke. 第 75 回日本循環器学会総会. 横浜. 2011.8.
- 62) Sakata K, et al. Drinking Habit Additively Increases Risks for Cardiovascular Diseases among Men with Chronic Kidney Disease. 第 75 回日本循環器学会総会. 横浜. 2011.8.
- 63) 坂田清美, 他. 血清中銅濃度高値は血液透析患者の死亡率増加と関連する. 第 81 回日本衛生学会学術総会. Web 開催. 2011.8.
- 64) 坂田清美, 他. 慢性腎臓病者の死亡、心筋梗塞罹患、脳卒中罹患リスクは喫煙によりさらに上昇する. 第 70 回日本公衆衛生学会. 秋田. 2011. 10.
- 65) 吉良潤一. 頸椎・頸髄病変の診断と治療. 日本脳神経外科学会第 69 回学術総会. 福岡. 2010.10
- 66) 雑賀徹, 立石貴久, 鳥居孝子, 河村信利, 長柄祐子, 重藤寛史, 橋口昭大, 高島博, 本田裕之, 大八木保政, 吉良潤一. 新規の senataxin 遺伝子変異(R2163C)による ALS4 の 1 例. 第 21 回日本末梢神経学会学術集会. 仙台. 2010.9
- 67) 西口明子, 篠田紘司, 鳥居孝子, 古田興之介, 山崎亮, 重藤寛史, 大八木保政, 吉良潤一. 第 28 回日本神経治療学会総会. 熊本. 2010.7.
- 68) 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 β による影響. 第 51 回日本神経学会総会. 東京. 2010.5.
- 69) 上原平, 萩原綱一, 岡本剛, 吉良潤一, 飛松省三. 多発性硬化症における機能的ネットワークの障害: 体性感覚誘発脳磁場応答による検討. 第 51 回日本神経学会総会. 東京. 2010.5.
- 70) 米川智, 真崎勝久, 磯部紀子, 松下拓也, 吉良潤一. アクアボリン 4 M1、M2 各アイソフォームに対する NMO 及び MS 患者血清の反応性. 第 51 回

日本神経学会総会. 東京. 2010.5.

- 71) 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. 2010.5. 1. 特許取得
なし
- 72) Cui YW, Shi N, Matushita T, Yamasaki R, Tateishi T, Ohyagi Y, Kira j. The chemokine receptor expressions of monocyte in ALS. 第 51 回日本神経学会総会. 東京. 2010.5. 2. 実用新案登録
なし
- 73) 吉良潤一, William Carroll, 松井真, 深澤俊之. Debate Session 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. 東京. 2010.5. 3. その他
なし
- 74) 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. 東京. 2010.5.
- 75) 河村信利, 朴華, 三野原元澄, 楠進, 水之江義充, 吉良潤一. C. jejuni 感染後ギラン・バレー症候群における抗 C-Dps 抗体、C-Dps の検出. 第 51 回日本神経学会総会. 東京. 2010.5.
- 76) 松下拓也, 磯部紀子, 松岡健, 真崎勝久, 米川智, 吉良潤一. 頭部病巣の有無による視神経脊髄炎の臨床的特徴の比較. 第 51 回日本神経学会総会. 東京. 2010.5.
- 77) 磯部紀子, 松下拓也, 松岡健, 米川智, 真崎勝久, Ramagopalan SV, Ebers GC, 西村泰治, 吉良潤一. Non-NMO MS と NMO における HLA-DRB1 アレル間の epistatic interaction 解析. 第 51 回日本神経学会総会. 東京. 2010.5.
- 78) 松岡健, 鈴木諭, 末長敏彦, 岩城徹, 吉良潤一. 視神経脊髄病巣選択性および壊死性脱髄巣形成における抗 AQP4 抗体の意義. 第 51 回日本神経学会総会. 東京. 2010.5.

G. 知的財産権の出願・登録状況

研究成果の刊行に関する一覧表

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
吉良潤一	視神経脊髄炎	山口徹、北原光夫、福井次矢	今日の治療指針2013年版—私はこう治療している。	医学書院	東京	印刷中	
吉村怜、 吉良潤一	MS初の経口治療薬、フィンゴリモドの薬理作用と臨床成績	藤原一男	多発性硬化症と視神経脊髄炎の基礎と臨床	医薬ジャーナル	東京	印刷中	
松瀬大、 吉良潤一	多発性硬化症	楠進	免疫性神経疾患ハンドブック	南江堂	東京	印刷中	
米川智 吉良潤一	肥厚性硬膜炎	大生定義	すぐに使える神経内科診療マニュアル	羊土社	東京	印刷中	
坂田清美	地域保健医療活動	柳川洋, 中村好一	公衆衛生マニュアル	南山堂	東京	2011	17-21
坂田清美	臨床疫学	柳川洋, 中村好一	公衆衛生マニュアル	南山堂	東京	2011	63-71
坂田清美	学校保健	柳川洋, 中村好一	公衆衛生マニュアル	南山堂	東京	2011	99-108
坂田清美	成人・老人保健	柳川洋, 中村好一	公衆衛生マニュアル	南山堂	東京	2011	109-122
吉良潤一	多発性硬化症	水澤英洋、鈴木則宏、吉良潤二、神田隆	今日の神経疾患治療指針. 第2版	医学書院	東京	印刷中	
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.	日本神経学会、日本神経免疫学会、日本神経治療学会	多発性硬化症治療ガイドライン2010	医学書院	東京	2010	11-16
吉良潤一	多発性硬化症ガイドライン2010の使用に關してのガイダンス	日本神経学会、日本神経免疫学会、日本神経治療学会	多発性硬化症治療ガイドライン2010	医学書院	東京	2010	2-10
河村信利、 吉良潤一	薬剤性ニューロパチー	小林祥泰、水澤英洋	神経疾患最新の治療2012-2014	南江堂	東京	2012	291-4
吉良潤一	多発性硬化症	岩本幸英	神中整形外科学	南山堂	東京	印刷中	

吉良潤一	脊髄小脳変性症	岩本幸英	神中整形外科学	南山堂	東京	印刷中	
吉良潤一	若年性上肢遠位筋萎縮症（平山病）	岩本幸英	神中整形外科学	南山堂	東京	印刷中	
吉良潤一	運動性ニューロン病	岩本幸英	神中整形外科学	南山堂	東京	印刷中	
吉良潤一	脱髄性・非感染症炎症性疾患	水野美邦、栗原照幸、中野今治	標準神経病学	医学書院	東京	印刷中	
磯辺紀子、吉良潤一	多発性硬化症、NMO	安部康二	研修医のための神経内科診療	新興医学	東京	印刷中	
吉良潤一	多発性硬化症	市川宏伸、鹿島晴雄、狩野力八郎、神庭重信、武田雅俊、中谷	現代精神医学事典	弘文堂	東京	印刷中	
吉良潤一	固縮	市川宏伸、鹿島晴雄、狩野力八郎、神庭重信、武田雅俊、中谷	現代精神医学事典	弘文堂	東京	印刷中	
吉良潤一	HAM	山口徹、北原光夫、稲井次夫	今日の治療指針2011年版-私はこう治療している-	医学書院	東京	2011	830-831
磯部紀子、吉良潤一	なぜアクアポリン抗体で視神経炎が起きるのか？	根本昭、田野保雄、大橋裕一、坪田一男、大鹿哲郎	眼のサイエンス 眼疾患の謎	文光堂	東京	2010	206-7
真崎勝久、吉良潤一	神経バッチェット病	田村晃、松田雅生、清水輝夫	EBMに基づく脳神経疾患の基本治療指針	メジカルビュー社	東京	2010	415-417
松下拓也、吉良潤一	神経サルコイドーシスと硬膜炎	田村晃、松田雅生、清水輝夫	EBMに基づく脳神経疾患の基本治療指針	メジカルビュー社	東京	2010	418-421
河村信利、吉良潤一	Bickerstaff型脳幹脳炎	田村晃、松田雅生、清水輝夫	EBMに基づく脳神経疾患の基本治療指針	メジカルビュー社	東京	2010	413-414
吉村怜、吉良潤一	急性散在性脳脊髄炎	田村晃、松田雅生、清水輝夫	EBMに基づく脳神経疾患の基本治療指針	メジカルビュー社	東京	2010	410-412
磯辺紀子、吉良潤一	アトピー性脊髄炎	田村晃、松田雅生、清水輝夫	EBMに基づく脳神経疾患の基本治療指針	メジカルビュー社	東京	2010	407-409