

Protein (MXA)がDMの筋組織で特異的に過剰発現することが報告されており、これらの病態機序への関与が指摘されている他、病勢把握、診断にも有用であると考えられている(2)。

IBM症例の77%の筋組織においてTDP-43のmRNAが存在することが報告されており(3)、p62と同様にIBMでの感度特異度ともに高いマーカーであると報告されている(4, 5)。

病理学的に分類したPM、およびNMでのサイトカインに関する既報告は血清、筋組織ともに存在しない。

本検討結果では、DM、NMは全身性の液性免疫機序が存在し、PM、IBMでは局所的な細胞性免疫機序が存在することが反映されていると考えられた。

DMではGottron徴候、Heliotrope皮疹などの筋外症状が知られているが、NMでは体重減少などが報告されている。一方で、PM、IBMでは一般に筋外症状は無い。このことは、本検討結果での血清サイトカイン上昇が全身性の免疫機序が関与していることを支持していると考えられる。

IBMでは2種類のサイトカインの上昇が認められた。近年IBMにおける自己抗体の存在が指摘されている(6)。本検討結果との関連を考慮すると非常に興味深い。更なる検討が必要と考えられる。

## 結論

DMでは複数の血清サイトカイン上昇を認めDMは液性免疫機序が関与した疾患であることを再確認した。NMでも複数の血清サイトカイン上昇を認めDMと同様に全身性に液性免疫機序が存在する可能性が指摘された。PMでは上昇する血清サイトカインは無かった。IBMでの少数の血清サイトカインの上昇があったが、このことは近年自己抗体が存在していることが指摘されていることを考慮すると興味深い。

## 文献

1. Nasr R, et al. Current opinion in rheumatology. 2012
2. Greenberg SA. Arthritis Res Ther. 2010
3. Temiz P, et al. Journal of the neurological sciences. 2009
4. Salajegheh M, et al. Muscle & nerve. 2009
5. Dubourg O, et al. Acta myologica. 2011
6. Larman, H.B. et al. Ann Neurol, 2013

## 健康危険情報

なし

## 知的財産権の出願・登録状況

特許取得:なし

実用新案登録:なし

## 筋炎と悪性腫瘍との関連に関する疫学的検討

研究分担者 清水 潤<sup>1)</sup>

共同研究者 肥田あゆみ<sup>1)</sup>、前田明子<sup>3)</sup>、井上真奈美<sup>2)</sup>、辻省次<sup>1)</sup>

### 研究要旨

520例の筋炎において、悪性腫瘍との関連について疫学的に検討を行った。筋炎診断前後3年以内に悪性腫瘍を合併した症例は19%であった。筋炎患者の悪性腫瘍発生リスクを一般人口と比較し、悪性腫瘍の標準化罹患比(SIR)を算出した。古典的分類のPMでSIR=5.7、DMでSIR=12.4であった。出現する筋炎特異抗体ごとのリスクの検討では、抗TIF1抗体陽性症例において、SIR=67.6であった。病理組織型ごとのリスクの検討では、筋内鞘小血管に補体MACの濃い沈着性を認める症例において、SIR=25.7と高く、PFAを有する症例のSIR=9.4、壊死性筋炎像のSIR=9.6であった。CD8/MHC-I complex群ではリスク増加を認めなかった。

### 研究目的

悪性腫瘍と筋炎の関連性について検討するためには、筋炎の病態に基づいた分類ごとに解析をしていく必要がある。我々は一昨年の本班会議において、筋炎の28%が悪性腫瘍を有していたこと、また悪性腫瘍合併例のうち74%が筋炎の発症前後3年以内に腫瘍が指摘されたことを報告、さらに昨年の本班会議では悪性腫瘍関連筋炎の筋病理学的特徴は筋内鞘への補体沈着を示す例が4割であることを報告した。本年度は、筋炎の病態ごとの分類を踏まえ、悪性腫瘍と筋炎の関連について疫学的検討を行った。

### 研究方法

当科で組織学的に筋炎と診断が確定された連続症例520例につき、臨床チャートを

後方視的に解析し、筋炎発症以前の悪性腫瘍の既往、及び筋炎発症後の悪性腫瘍の診断の有無を調査した。

症例を①古典的分類(Bohan & Peter)のPMとDM、②出現する筋炎特異抗体による分類(抗ARS抗体群、抗Mi-2抗体、抗SRP抗体、抗TIF1- $\gamma$ 抗体、抗MDA5抗体)、③筋病理組織の特徴に基づく分類(CD8/MHC I complex、PFA、MACの小血管沈着、壊死性筋炎)の3つの観点から分類し、悪性腫瘍発生の標準化罹患比(SIR)を算出した。SIRの計算に際し、筋炎診断以前に悪性腫瘍の発生が確認されている症例は予め計算対象から除外した。標準人口における悪性腫瘍期待数を算出し、実際の悪性腫瘍発生数を期待数で除すことでSIRを算出した。

倫理面では同意を患者本人より書面で得ており、研究計画は東京大学大学院医学系研究科医学部倫理委員会で承認を得た。

### 研究結果

1) 東京大学大学院医学系研究科神経内科

2) 同 健康と人間の安全保障(AXA)寄附講座

3) 虎の門病院神経内科

①症例の全体像：520例の古典的分類による内訳はPM342例、DM178例であった。筋炎診断の前後3年以内に悪性腫瘍を合併した症例は101例(PM52、DM49)(19.4%)であった。

②PM、DM(古典的分類)における悪性腫瘍発生リスクの検討：筋炎全体のSIR=7.4(5.9~9.3)、PMでSIR=5.7(3.9~8.1)、DMでSIR=12.4(8.5~17.5)であった。

③出現する筋炎特異抗体ごとの悪性腫瘍発生リスクの検討：抗TIF1- $\gamma$ 抗体陽性例において、SIR=67.6(42.9~101.4)、抗ARS抗体群でSIR=7.7(4.0~13.4)と高値となった。抗SRP抗体、抗Mi-2抗体、抗MDA5抗体陽性例はそれぞれリスク増加を認めなかった。

④筋病理組織の特徴に基づく分類ごとの悪性腫瘍発生リスクの検討：CD8/MHC-I complex群のSIR=1.5(0.2~5.3)、PFAのSIR=9.4(4.3~17.8)、MAC沈着のSIR=25.7(16.8~37.8)、NAMのSIR=9.6(3.5~20.9)であった。

#### 考察

既報告における、PMのSIRは、1.0~2.1の間に分布しており本検討では既報告と比較してPMの悪性腫瘍発生リスクが高いことが示された。また、既報告におけるDMのSIRは2.4~14.2の間に分布していた。本検討での値はこの範囲内であった。

出現する抗体ごとの検討では、抗TIF1- $\gamma$ 抗体陽性例において、筋炎診断後の悪性腫瘍発生リスクが一般人口の約70倍であることが明らかになった。抗ARS抗体群においても一般人口の7.7倍とリスクが高いことが明らかとなった。抗SRP抗体、抗MDA5

抗体、抗Mi-2抗体においては悪性腫瘍リスクの増加を認めず従来の知見と合致した。

筋病理組織の特徴に基づく分類ごとの悪性腫瘍発生リスクの検討では、MACの筋内鞘血管への濃い沈着を有する症例において、一般人口の25倍の悪性腫瘍発生リスクであり、この病理組織像に遭遇した場合には悪性腫瘍の検索を注意して行う必要があると考えられた。この結果は、昨年の本班会議において、悪性腫瘍関連筋炎の筋病理像として筋内鞘血管への補体沈着の頻度が高いと報告したことを裏付ける結果であった。PFAを有する症例、壊死性筋炎においてもリスクは高かったが、CD8/MHC-I complexを有する症例においては、悪性腫瘍の発生リスクの増加は認められなかった。

#### 結論

520例の筋炎において、筋炎の古典的分類、及び、病態機序に基づいた群ごとに悪性腫瘍発生リスクを検討した。筋炎と悪性腫瘍との関連性を検討するためには、heterogeneousな筋炎を病態ごとに分類して検討することが有用であった。

#### 健康危険情報

なし

#### 知的財産権の出願・登録状況

特許取得：なし

実用新案登録：なし

## GVHD 関連筋炎の臨床病理学的特徴

研究分担者 祖父江元<sup>1)</sup>  
共同研究者 中西浩隆<sup>1)</sup> 小池春樹<sup>1)</sup> 飯島正博<sup>1)</sup> 野田成哉<sup>1)</sup>  
前嶋伸哉<sup>1)</sup> 野田智子<sup>1)</sup> 木村正剛<sup>1)</sup>

### 研究要旨

我々は、移植片対宿主病 (graft versus host disease; GVHD) における筋症状について、臨床病理学的な解析を試みた。筋が標的臓器となることは比較的まれとされているが、血液疾患の治療法として骨髄移植や末梢血幹細胞移植が増加するにつれ、GVHD 関連筋炎の症例数も増加してきている。我々は自験例 12 例について臨床病理学的に詳細な検討を行った。初発症状としては下肢の筋力低下が最も多く、12 例中 7 例であった。筋痛を訴えた症例も多かった。血清 CK の値は正常値から 8000IU/l 以上と幅があった。病理学的には炎症細胞浸潤の強弱は症例により差があり、ほとんど炎症細胞浸潤を認めない例も存在した。MHC class I 抗体はほぼすべての症例で炎症細胞浸潤がない細胞でも高発現していた。MHC class II 抗体も同様の傾向を示したが、筋束辺縁で高発現する傾向が強かった。一部の症例では血管周囲に強い細胞浸潤を認めていた。GVHD 関連筋炎の病態機序は不明な点が多いが、今回の検討で血管炎や虚血の関与が示唆された。

### 研究目的

移植片対宿主病 (graft versus host disease; GVHD) とは臓器移植に伴う合併症のひとつであり、移植による血液提供者の免疫機構が、受血者の全身組織を攻撃、破壊する疾患である。血液疾患の治療方法として造血幹細胞移植が広く行われるようになるにつれ、GVHD 症例も増加してきており、神経系が GVHD の標的臓器になることも増加している。しかしながら、筋肉を標的とされることは全移植の 1%以下と少なく、臨床像や筋病理像については未知の部分が多い。

そこで我々は、過去の GVHD 関連筋炎の

臨床像や病理像について検討し、特徴を明らかにすることを目的に、解析を行った。

### 研究方法

対象は 1993 年から 2012 年の間に名古屋大学病院、および関連病院で血液疾患に対して造血幹細胞移植を施行され、その後、GVHD 関連筋炎を発症した症例のうち、臨床所見や病理像の詳細な検討が可能だった症例 12 例である。各症例の臨床所見や検査結果を後方視的に検討し、臨床像の検討を行った。各症例の生検凍結筋組織を 10  $\mu$  m に薄切し、HE, Gomori, ATP, NADH, MHC class I, MHC class II 染色を施行し、病理学的特徴について検討した。

---

1) 名古屋大学医学部神経内科

(倫理面への配慮)

患者情報は匿名化されており、個人情報の秘密保持に注意した。

## 研究結果

対象症例のうち、男性は4例、女性は8例であり、筋炎発症時の平均年齢は38.5歳(25～69歳)であった。基礎疾患は白血病が7例、骨髄異形成症候群が3例、悪性リンパ腫が2例だった。造血幹細胞移植から筋炎発症までは平均17.8ヶ月(2～32ヶ月)だった。初発症状は下肢の筋力低下が7例と最も多く、その他に上肢の筋力低下が1例、全身の筋痛が4例だった。筋以外には10例で皮膚症状を合併しており、2例で肺病変を、1例で肝病変を合併していた。筋病変のみだった症例は2例であった。筋生検時の血清CK値の平均は2325IU/lであり、筋電図が施行された症例ではすべての症例でlow amplitudeで筋原性の所見を呈していた。筋MRIが施行されていた症例では筋内にT2 highな病変が存在するとともに、筋膜にも異常な高信号を認めた。

筋病理像では細胞浸潤が目立つ症例は少なく、少数の壊死再生像や局所的な浸潤細胞像を認めるのみだった。MHC class Iは広範に発現しており、MHC class IIは筋束辺縁で発現していた。

## 考察

GVHD関連筋炎は多発筋炎や皮膚筋炎と比べて筋痛が目立つ傾向があった。筋MRIや病理学的な検索からも筋膜炎の合併が疑われる症例が存在し、疼痛の一因になっている可能性が考えられた。病理学的に

は炎症細胞浸潤が目立たず、筋束辺縁でのMHC強発現が目立った。このことは血管炎が病因に関わっている可能性を示唆すると思われた。

## 結論

GVHD関連筋炎では筋力低下とともに、疼痛を併発することが多く、筋膜炎を合併している可能性が高いと思われた。また、病理学的な検討から血管炎が存在する可能性も示唆された。

## 健康危険情報

特記事項なし

## 知的財産権の出願・登録情報

特許取得：なし

実用新案登録：なし

### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Suzuki H, Kitada M, Ueno S, Tanaka K, <u>Kusunoki S</u> .	Anti-NMDAR encephalitis preceded by dura mater lesions.	<i>Neurol Sci</i>	34	1021-1022	2013
Ogawa G, Kaida K-I, Kuwabara M, Kimura F, Kamakura K, <u>Kusunoki S</u> .	Antibody to the GM1/GalNAc-GD1a complex correlates with development of pure motor Guillain-Barré syndrome with reversible conduction failure.	<i>J Neuroimmunol</i>	254	141-145	2013
Kuwahara M, Suzuki H, Samukawa M, Hamada Y, Takada K, <u>Kusunoki S</u> .	Clinical features of CIDP with LM1-associated antibodies.	<i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i>	84	573-575	2013
Yamada M, Masami U, Tsuji S, <u>Kusunoki S</u> .	Effects of acidic phospholipids on antiganglioside antibodies in GBS: role of the disialosyl residue.	<i>Clin Exp Neuroimmunol</i>	4	70-74	2013
Moriguchi K, Miyamoto K, Tanaka N, Yoshie O, <u>Kusunoki S</u> .	The importance of CCR4 and CCR6 in experimental autoimmune encephalomyelitis.	<i>J Neuroimmunol</i>	257	53-58	2013
Moriguchi K, Miyamoto K, Ichihashi J, <u>Kusunoki S</u> .	Autoantibodies against myelin antigens in patients with neuromyelitis optica.	<i>Open J Immunol</i>	3	41-46	2013
Mitsui Y, <u>Kusunoki S</u> , Arimura K, Kaji R, Kanda T, Kuwabara S, Sonoo M, Takada K, the Japanese GBS Study Group.	A multicenter prospective study of Guillain-Barré syndrome in Japan: a focus on the incidence of subtypes.	<i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i>			In press
Samukawa M, Hamada Y, Kuwahara M, Takada K, Hirano M, Mitsui Y, Sonoo M, <u>Kusunoki S</u> , the Japanese GBS Study Group.	Clinical features in Guillain-Barré syndrome with anti-Gal-C antibody.	<i>J Neurol Sci</i>	337	55-60	2014
<u>Kusunoki S</u> .	How is the blood-nerve barrier involved in the pathogenetic mechanisms of multifocal motor neuropathy?	<i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i>			In press
<u>Kusunoki S</u> .	Autoantibodies in neuroimmunological diseases; relevance of fine specificity.	<i>Exp Neurol</i>		219-220	2013

Matsui H, Ohgomori T, Natori T, Miyamoto K, <u>Kusunoki S</u> , Sakamoto K, Ishiguro N, Imagama S, Kadomatsu K.	Keratan sulfate expression in microglia is diminished in the spinal cord in experimental autoimmune neuritis.	<i>Cell Death Dis</i>	4	e946	2013
Tachibana N, Kinoshita M, Saito Y, <u>Ikeda S</u> .	Identification of the N-Methyl-D-Aspartate Receptor (NMDAR)-Related Epitope, NR2B, in the Normal Human Ovary: Implication for the Pathogenesis of Anti-NMDAR Encephalitis.	<i>Tohoku J Exp Med</i>	230	13-16	2013
Himeda T, Hosomi T, Okuwa T, Muraki Y, <u>Ohara Y</u> .	Saffold virus type 3 (SAFV-3) persists in HeLa cells.	<i>PLoS ONE</i>	8	e53194	2013
<u>荻野美恵子</u> .	難治性免疫性神経疾患における高額薬剤の使用について～包括医療において負のインセンティブが働いているか？～	<i>北里医学</i>	In press		2014
Nakane S, et al.	Successful treatment of stiff person syndrome with sequential use of tacrolimus.	<i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i>	84(10)	1177-1180	2013
Shimizu F, et al.	Sera from patients with multifocal motor neuropathy disrupt the blood-nerve barrier.	<i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i>			2013
Matsui N, et al.	Diagnostic spectrum of multifocal motor neuropathy.	<i>Clinical and Experimental Neuroimmunology</i>	4(2)	210-215	2013
Miyashiro A, et al.	Are multifocal motor neuropathy patients underdiagnosed? An epidemiological survey in Japan.	<i>Muscle Nerve</i>			In press
Matsui N, et al.	Increased number of Hassall's corpuscles in myasthenia gravis patients with thymic hyperplasia.	<i>J Neuroimmunol</i>			In press
Shimizu F, Sano Y, Tominaga O, Maeda T, Abe MA, <u>Kanda T</u> .	Advanced glycation end-products disrupt the blood-brain barrier by stimulating the release of transforming growth factor- $\beta$ by pericytes and vascular endothelial growth factor and matrix metalloproteinase-2 by endothelial cells in vitro.	<i>Neurobiol Aging</i>	34	1902-1912	2013
Maeda T, Sano Y, Abe M, Shimizu F, Kashiwamura Y, Ohtsuki S, Terasaki T, Obinata M, Ueda M, <u>Kanda T</u> .	Establishment and characterization of spinal cord microvascular endothelial cell lines.	<i>Clin Exp Neuroimmunol</i>	4	326-338	2013

Haruki H, Sano Y, Shimizu F, Omoto M, Tasaki A, Oishi M, Koga M, Saito K, Takahashi T, Nakada T, <u>Kanda T.</u>	NMO sera down-regulate AQP4 in human astrocyte and induce cytotoxicity independent of complement	<i>J Neurol Sci</i>	331	136-144	2013
Saito K, Shimizu F, Koga M, Sano Y, Abe M, Tasaki A, Maeda T, Haruki H, Suzuki S, Kusunoki S, Mizusawa H, <u>Kanda T.</u>	Blood-brain barrier destruction determines Fisher/Bickerstaff clinical phenotypes: An in vitro study.	<i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i>	84	756-765	2013
Shimizu F, Omoto M, Sano Y, Tasaki A, Matsui N, Miyashiro A, Koga M, Kaji R, <u>Kanda T.</u>	Sera from multifocal motor neuropathy patients disrupt the blood-nerve barrier.	<i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i>		(印刷中)	2014
Tasaki A, Shimizu F, Sano Y, Fujisawa M, Takahashi T, Haruki H, Abe M, Koga M, <u>Kanda T.</u>	Autocrine MMP-2/9 secretion increases the BBB permeability in neuromyelitis optica.	<i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i>		(印刷中)	2014
Masaki K, et al.	Connexin 43 astrocytopathy linked to rapidly progressive multiple sclerosis and neuromyelitis optica.	<i>PLoS One</i>	8	e72919	2013
Yoshimura S, et al.	Genetic and infectious profiles of Japanese multiple sclerosis patients.	<i>PLoS One</i>	7	e48592	2013
Yoshimura S, et al.	Distinct genetic and infectious profiles in Japanese neuromyelitis optica patients according to anti-aquaporin-4 antibody status.	<i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i>	84	29-34	2013
Huang J, et al.	A NOTCH4 missense mutation confers resistance to multiple sclerosis in Japanese.	<i>Mult Scler</i>	19	1696-703	2013
Kawamura N, et al.	Anti-neurofascin antibody in patients with combined central and peripheral demyelination.	<i>Neurology</i>	81	714-722	2013
Matsushita T, et al	Characteristic cerebrospinal fluid cytokine/chemokine profiles in neuromyelitis optica, relapsing remitting or primary progressive multiple sclerosis.	<i>PLoS One</i>	8	e61835	2013
Isoe N, et al.	Clinical relevance of serum aquaporin-4 antibody levels in neuromyelitis optica.	<i>Neurochem Res</i>	38	997-1001	2013

Watanabe M, et al.	Anti-KIR4.1 Antibodies in Japanese patients with Multiple Sclerosis.	<i>Clin Exp Neuroimmunol</i>	4	241-2	2013
Huang J, et al.	Distinct genetic profiles between Japanese multiple sclerosis patients with and without Barkhof brain lesions.	<i>Clin Exp Neuroimmunol</i>	4	173-180	2013
<u>Kuwabara S</u> , Yuki N.	Axonal Guillain-Barré syndrome: concepts and controversies.	<i>Lancet Neurol</i>	12	1880-1888	2013
Mitsui Y, Kusunoki S, Arimura K, Kaji R, Kanda T, <u>Kuwabara S</u> , Sonoo M, Takada K; and the Japanese GBS Study Group.	A multicentre prospective study of Guillain-Barre Syndrome in Japan: a focus on the incidence of subtypes.	<i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i>			印刷中
<u>Kuwabara S</u> , Misawa S, Mori M.	Bickerstaff brainstem encephalitis: more common than we think?	<i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i>	84	1184	2013
<u>Kuwabara S</u> , Misawa S, Mori M.	Is 'Bickerstaff brainstem encephalitis' really encephalitis?	<i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i>	84	712	2013
Sekiguchi Y, Misawa S, Shibuya K, Mitsuma S, Hirano S, Ohmori S, Koga S, Iwai Y, Beppu M, <u>Kuwabara S</u> .	Patterns of sensory nerve conduction abnormalities in Fisher syndrome: more predominant involvement of group Ia afferents than skin afferents.	<i>Clin Neurophysiol</i>	124	1465-1469	2013
Sekiguchi Y, Misawa S, Shibuya K, Nasu S, Mitsuma S, Iwai Y, Beppu M, Sawai S, Ito S, Hirano S, Nakaseko C, <u>Kuwabara S</u> .	Ambiguous effects of anti-VEGF monoclonal antibody (bevacizumab) for POEMS syndrome.	<i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i>	84	1346-1348	2013
Yamada Y, Sawai S, Misawa S, Kanai K, Shibuya K, Mori M, Moriya J, Sogawa K, Yamamoto H, Beppu M, Taniguchi J, Nakaseko C, Nomura F, <u>Kuwabara S</u> .	Multiple angiogenetic factors are upregulated in POEMS syndrome.	<i>Ann Hematol</i>	92	245-248	2013

Kaneyama T, Takizawa S, Tsugane S, Yanagisawa S, Takeichi N, Ehara T, Ichikawa M, <u>Koh CS</u> .	Downregulation of water channel aquaporin-4 in rats with experimental autoimmune encephalomyelitis induced by myelin basic protein.	<i>Cellular Immunology</i>	281 (1)	91-99	2013
Tomiki H, Kaneyama T, Kobayashi K, Inaba Y, Ichikawa M, Yagita H, Kim BS, <u>Koh CS</u> .	Therapeutic effect of anti- $\alpha$ v integrin mAb on Theiler's murine encephalomyelitis virus-induced demyelinating disease.	<i>Journal of Neuroimmunology</i>	268 (1-2)	25-34	2014
Kaneyama T, Tomiki H, Tsugane S, Inaba Y, Ichikawa M, Akiba H, Yagita H, Kim BS, <u>Koh CS</u> .	The TIM-3 pathway ameliorates Theiler's murine encephalomyelitis virus-induced demyelinating disease.	<i>International immunology</i>	26	印刷中	2014
Niino M, Mifune N, <u>Kohriyama T</u> , Mori M, Ohashi T, Kawachi I, Shimizu Y, Fukaura H, Nakashima I, Kusunoki S, Miyamoto K, Yoshida K, Kanda T, Nomura K, Yamamura T, Yoshii F, Kira J, Nakane S, Yokoyama K, Matsui M, Miyazaki Y, Kikuchi S.	Apathy/depression, but not subjective fatigue, is related with cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis.	<i>BMC Neurol</i>	14(1)	in press	2014
Sugimoto T, Ochi K, Hosomi N, Takahashi T, Ueno H, Nakamura T, Nagano Y, Maruyama H, <u>Kohriyama T</u> , Matsumoto M.	Ultrasonographic nerve enlargement of the median and ulnar nerves and the cervical nerve roots in patients with demyelinating Charcot-Marie-Tooth disease: distinction from patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy.	<i>J Neurol</i>	260(10)	2580-7	2013
Sugimoto T, Ochi K, Hosomi N, Mukai T, Ueno H, Takahashi T, Ohtsuki T, <u>Kohriyama T</u> , Matsumoto M.	Ultrasonographic reference sizes of the median and ulnar nerves and the cervical nerve roots in healthy Japanese adults.	<i>Ultrasound Med Biol</i>	39(9)	1560-70	2013

Kikuchi H, Mifune N, Niino M, Kira J, <u>Kohriyama T</u> , Ota K, Tanaka M, Ochi H, Nakane S, Kikuchi S.	Structural equation modeling of factors contributing to quality of life in Japanese patients with multiple sclerosis	<i>BMC Neurol</i>	13(10)	in press	2013
Naruse H, Nagashima Y, Maekawa R, Etoh T, Hida A, <u>Shimizu J</u> , Kaida K, Shiio Y.	Successful treatment of infliximab-associated immune-mediated sensory polyradiculopathy with intravenous immunoglobulin.	<i>J Clin Neurosci</i>	20	1618-1619	2013
Nakamoto F, Matsukawa T, Tanaka M, Miyagawa T, Yamamoto T, <u>Shimizu J</u> , Ikemura M, Shibahara J, Tsuji S.	Successful treatment of an unresectable inflammatory myofibroblastic tumor of the frontal bone using a cyclooxygenase-2 inhibitor and methotrexate.	<i>Intern Med</i>	52	623-628	2013
清水 潤.	神経内科医が診る筋炎	<i>BRAIN and NERVE</i> 神経研究の進歩	65	1269-1274	2013
清水 潤.	多発筋炎・皮膚筋炎・SRP陽性筋症など	筋疾患診療ハンドブック 中外医学社		63-70	2013
清水 潤.	多発筋炎・皮膚筋炎 診断：抗SRP抗体陽性筋炎	最新医学 新しい診断 と治療のABC 免疫7	81	108-119	2014
<u>Shimizu Y</u> , Ota K, Kubo S, Kabasawa C, Ikeguchi R, Uchiyama S.	Plasma osteopontin levels are associated with disease activity in the patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica.	<i>Journal of Neuroimmunology</i>	263	148-151	2013
Kabasawa C, <u>Shimizu Y</u> , Suzuki S, Masuda M, Nagane Y, Utsugisawa K, Suzuki Y, Utsumi Y, Fujihara K, Suzuki N, Uchiyama S.	Taste disorders in myasthenia gravis: a multicenter cooperative study.	<i>European Journal of Neurology</i>	20	205-207	2013
蒲澤千昌、 <u>清水優子</u> 、鈴木重明、内山真一郎.	重症筋無力症における味覚障害と抗電位依存性カリウムチャンネル (Kv) 1.4抗体 (Taste disorders and anti-voltage-gated potassium channel (Kv) 1.4 antibody in myasthenia gravis)	東京女子医大会誌	83	242-248	2013
Niino M, Mifune N, Kohriyama T, Mori M, Ohashi T, Kawachi I, <u>Shimizu Y</u> , et al.	Apathy/depression, but not subjective fatigue, is related with cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis.	<i>BMC Neurology</i>	14	XX (オンライン)	2014

池口亮太郎、清水優子、清水悟、小林正樹、内山真一郎。	多発性硬化症、視神経脊髄炎、中枢神経浸潤を伴う悪性リンパ腫の鑑別におけるIgG index、髄液IL-6・可溶性IL-2受容体・MBPの有用性。	東京女子医大会誌				in press
清水優子。	多発性硬化症の妊娠・出産—自験例を含めた最近の知見—	東京女子医大会誌				in press
大橋 高志、鈴江 美恵子、清水 さおり。	多発性硬化症と視神経脊髄炎の妊娠・出産および就労状況	東京女子医大会誌				in press
Kabasawa C, Shimizu Y, Suzuki S, Masuda M, Nagane Y, Utsugisawa K, Suzuki Y, Utsumi H, Fujihara K, <u>Suzuki N</u> , Uchiyama S.	Taste disorders in myasthenia gravis: a multicenter cooperative study.	<i>Eur J Neurol</i>	20	205-207		2013
Suzuki S, Utsugisawa K, <u>Suzuki N</u> .	Overlooked non-motor symptoms in myasthenia gravis.	<i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i>	84	989-994		2013
Suzuki S, Nishimoto T, Kohno M, Utsugisawa K, Nagane Y, Kuwana M, <u>Suzuki N</u> .	Clinical and immunological predictors of prognosis for Japanese patients with thymoma-associated myasthenia gravis.	<i>J Neuroimmunol</i>	258	61-66		2013
Suzuki S, Baba A, Kaida K, Utsugisawa K, Kita Y, Tsugawa J, Ogawa G, Nagane Y, Kuwana M, <u>Suzuki N</u> .	Cardiac involvements in myasthenia gravis associated with anti-Kv1.4 antibodies.	<i>Eur J Neurol</i>	21	223-230		2014
Parajuli B, Sonobe Y, Horiuchi H, Takeuchi H, Mizuno T, <u>Suzumura A</u> .	Oligomeric amyloid $\beta$ induces IL-1 $\beta$ processing via production of ROS: implication in Alzheimer's disease.	<i>Cell Death Dis.</i>	4	e975		2013
Doi Y, Takeuchi H, Horiuchi H, Hanyu T, Kawanokuchi J, Jin S, Parajuli B, Sonobe Y, Mizuno T, <u>Suzumura A</u> .	Fingolimod phosphate attenuates oligomeric amyloid $\beta$ -induced neurotoxicity via increased brain-derived neurotrophic factor expression in neurons.	<i>PLoS One</i>	8(4)	e61988		2013
<u>Suzumura A</u> .	Neuron-microglia interaction in neuroinflammation.	<i>Curr Protein Pept Sci</i>	14(1)	16-20		2013

Noda H, Takeuchi H, Mizuno T, <u>Suzumura A.</u>	Fingolimod phosphate promotes the neuroprotective effects of microglia.	<i>J Neuroimmunol</i>	256(1-2)	13-8	2013
<u>Sonoo M</u> , Kokubun N, Imai T, et al.	Reply to "Reference values in concentric needle electrode studies"	<i>Clin Neurophysiol</i>	124	1256-8	2013
Tamura A, <u>Sonoo M</u> , Hoshino S, et al.	Stimulus duration and pain in nerve conduction studies.	<i>Muscle Nerve</i>	47	12-6	2013
Ogawa G, <u>Sonoo M</u> , Hatanaka Y, et al.	A new maneuver for repetitive nerve stimulation test in the trapezius muscle.	<i>Muscle Nerve</i>	47	668-72	2013
Higashihara M, <u>Sonoo M</u> , Yamamoto T, et al.	Far-field potentials in hypothenar motor unit number estimation.	<i>Muscle Nerve</i>	48	191-7	2013
Kawamura Y, <u>Sonoo M</u> , Higashihara M, et al.	Origin of surface MUPs in hypothenar motor unit number estimation.	<i>Muscle Nerve</i>	48	185-90	2013
<u>Tanaka M</u> , Oono M, Motoyama R, Tanaka K.	Longitudinally extensive spinal cord lesion after initiation and multiple extensive brain lesions after cessation of fingolimod treatment in a patient with recurrent myelitis and anti-aquaporin 4 antibodies.	<i>Clin Exp Neuroimmunol</i>	4	239-240	2013
<u>Tanaka M</u> , Park K, Tanaka K.	Reduced fingolimod dosage treatment for patients with multiple sclerosis and lymphopenia or neutropenia.	<i>Mult Scler</i>	19	1244-1245	2013
朴 貴瑛、田原将行、田中恵子、田中正美。	視神経脊髄炎 (NMO)/NMO spectrum disorder-日本人患者における水平性半盲-	神経内科	78	118-121	2013
朴 貴瑛、小森美華、田中恵子、田中正美。	多発性硬化症に典型的な脳MRI病変を呈した視神経脊髄炎関連疾患	神経内科	78	477-479	2013
田中正美。	新島八重の実兄、山本覚馬の視神経脊髄障害	神経内科	78	609	2013
田中正美。	多発性硬化症の発症リスクとしての環境因子-ビタミンD、Epstein-Barrウイルス、喫煙歴に関する最近の疫学研究の進歩-	神経内科	79	275-284	2013
<u>Nakatsuji Y</u> , Okuno T, Koda T, Takata K, Honorat JA, Mochizuki H, Kumanogoh A.	Roles of Sema4A in Multiple Sclerosis and IFN- $\beta$ Therapy Efficacy.	<i>Clinical and Experimental Neuroimmunology</i>	4	274-282	2013

Tada S, Yasui T, <u>Nakatsuji Y</u> , Okuno T, Koda T, Mochizuki H, Sakoda S, Kikutani H.	BAFF controls neural cell survival through BAFF receptor.	<i>PLoS One</i>	8(7)	e70924	2013
Honorat JA, Kinoshita M, Okuno T, Takata K, Koda T, Tada S, Shirakura T, Fujimura H, Mochizuki H, Sakoda S, <u>Nakatsuji Y</u> .	Xanthine oxidase mediates axonal and myelin loss in a murine model of multiple sclerosis.	<i>PLoS One</i>	8(8)	e71329	2013
Koda T, Okuno T, Takata K, Honorat JA, Kinoshita M, Tada S, Moriya M, Sakoda S, Mochizuki H, Kumanogoh A, <u>Nakatsuji Y</u> .	Sema4A inhibits the therapeutic effect of IFN- $\beta$ in EAE.	<i>J Neuroimmunol</i>			in press
Nakamura H, Horai Y, Tokuyama A, Yoshimura S, Nakajima H, Ichinose K, Yamasaki S, <u>Nakamura T</u> , Hayashi T, Kawakami A.	HTLV-I virological and histopathological analysis in two cases of anti-centromere antibody-seropositive Sjögren's syndrome.	<i>Mod Rheumatol</i>	23	133-139	2013
Takamori M, <u>Nakamura T</u> , Motomura M.	Antibodies against Wnt receptor of muscle-specific tyrosine kinase in myasthenia gravis.	<i>J Neuroimmunol</i>	254	183-186	2013
<u>Nakamura T</u> , Matsuo T, Fukuda T, Yamato S, Yamaguchi K, Kinoshita I, Matsuzaki T, Nishiura Y, Nagasato K, Narita-Masuda T, Nakamura H, Satoh K, Sasaki H, Sakai H, Kawakami A.	Efficacy of prosultiamine treatment in patients with HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: results from an open-label clinical trial.	<i>BMC Med</i>	11	182	2013
<u>Nakamura T</u> .	Prosultiamine treatment as new therapeutic strategy in HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis.	<i>Clin Exp Neuroimmunol</i>	4	59-260	2013
<u>Nakamura T</u> , Satoh K, Nakamura H, Yamasaki H.	Intracellular cAMP regulates the efficiency of intercellular transmission of human T-lymphotropic virus type I.	<i>Clin Exp Neuroimmunol</i>		in press	2014

<u>Niino M</u> , Fukazawa T, Miyazaki Y, Minami N, Tashiro J, Amino I, Nonaka T, Fujiki N, Doi S, Kikuchi S.	Association of serum vitamin D levels in Japanese patients with multiple sclerosis.	<i>Clin Exp Neuroimmunol</i>	4	193-200	2013
<u>Niino M</u> , Miyazaki Y, Fukazawa T, Kikuchi S.	Vitamin D and multiple sclerosis in Asians and Caucasians: environmental and genetic aspects.	<i>Clin Exp Neuroimmunol</i>	4(Suppl. 1)	59-67	2013
<u>Niino M</u> , Mifune N, Kohriyama T, Mori M, Ohashi T, Kawachi I, Shimizu Y, Fukaura H, Nakashima I, Kusunoki S, Miyamoto K, Yoshida K, Kanda T, Nomura K, Yamamura T, Yoshii F, Kira J, Nakane S, Yokoyama K, Matsui M, Miyazaki Y, Kikuchi S.	Apathy/depression, but not subjective fatigue, is related with cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis.	<i>BMC Neurol</i>	14	3	2014
<u>Niino M</u> , Miyazaki Y.	Individualizing therapy for multiple sclerosis: a focus on disease modifying drugs.	<i>Clin Pract</i>	11	105-115	2014
Miyazaki Y, <u>Niino M</u> , Fukazawa T, Takahashi E, Nonaka T, Amino I, Tashiro J, Minami N, Fujiki N, Doi S, Kikuchi S.	Suppressed pro-inflammatory properties of circulating B cells in patients with multiple sclerosis treated with fingolimod, based on altered proportions of B-cell subpopulations	<i>Clin Immunol</i>			In press
Saji E, Arakawa M, Yanagawa K, Toyoshima Y, Yokoseki A, Okamoto K, Otsuki M, Akazawa K, Kakita A, Takahashi H, <u>Nishizawa M</u> , Kawachi I.	Cognitive impairment and cortical degeneration in neuromyelitis optica.	<i>Ann Neurol</i>	73(1)	65-76	2013

Yokoseki A, Saji E, Arakawa M, Kosaka T, Hokari M, Toyoshima Y, Okamoto K, Takeda S, Sanpei K, Kikuchi H, Hirohata S, Akazawa K, Kakita A, Takahashi H, <u>Nishizawa M</u> , and Kawachi I.	Hypertrophic pachymeningitis:significance of myeloperoxid-ase anti-neutrophil cyto-plasmic antibody.	<i>Brain</i>	First published on line	doi:10.1093/brain/awt314	2013
Yokoseki A, Saji E, Arakawa M, Kosaka T, Hokari M, Toyoshima Y, Okamoto K, Takeda S, Sanpei K, Kikuchi H, Hirohata S, Akazawa K, Kakita A, Takahashi H, <u>Nishizawa M</u> , and Kawachi I.	Relapse of multiple sclerosis in a patient retaining CCR7-expressing T cells in CSF under fingolimod therapy.	<i>Mult Scler J</i>	19	1230-1233	2013
Kawachi I, <u>Nishizawa M</u> .	Gray matter involvement in multiple sclerosis and neuromyelitis optica.	<i>Clin Exp Neuroimmunol</i>	In press		2014
<u>野村恭一</u> .	MSにおけるインターフェロンβ治療の有効性を再考する	<i>MS Frontier</i>	2	47-51	2013
<u>野村恭一</u> .	視神経脊髄炎(NMO) NMOの治療戦略 免疫性神経疾患・基礎・臨床研究の最新知見	<i>日本臨床</i>	71	829-838	2013
<u>野村恭一</u> .	多発性硬化症とアフェレシス	<i>日本アフェレシス学会誌</i>	32(3)	162-169	2013
<u>野村恭一</u> .	MSとNMOの急性増悪期の最新治療、多発性硬化症 (MS) と視神経脊髄炎 (NMO) の最新情報	<i>Pharma Medica</i>	31(6)	37-45	2013
<u>野村恭一</u> 、中尾雄三、藤原一男.	多発性硬化症と視神経脊髄炎の病態と治療	<i>MS Frontier</i>	2(1)	5-11	2013
王子 聡、 <u>野村恭一</u> .	血漿浄化療法に踏み切るタイミングについて教えてください	<i>MS Frontier</i>	2(1)	22-23	2013
深浦彦彰.	多発性硬化症とフィンゴモリド	<i>MS Frontier</i>	2(1)	24-26	2013
深浦彦彰.	多発性硬化症の新たな治療戦略 新規経口薬フィンゴリモドに関する知見	<i>Pharma Medica</i>	31(4)	75-81	2013

久保田昭洋、伊崎祥子、王子 聡、三井隆男、野村恭一、伊崎誠一。	球麻痺にて発症した筋萎縮性側索硬化症にサルコイドーシスを合併した1例	日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会雑誌	33	147-150	2013
原 涉、王子 聡、三井隆男、深浦彦彰、野村恭一。	単発性の結節性脳病変を認め頭蓋内結核腫との鑑別に苦慮した脳嚢虫症の在日ネパール人例	神経治療学	30(1)	45-50	2013
Watanabe M, Murakata K, Kageyama T, Shibata Y, Takahashi T, <u>Nomura K</u> , Matsumoto S, Kondo T.	Antibodies to neural and non-neural autoantigens in Japanese patients with CNS demyelinating disorders.	Multi Scler			2013
伊崎祥子、成川真也、久保田昭洋、三井隆男、深浦彦彰、野村恭一。	フィンゴリモド投与10日後に多巣性白質病変を呈し急性増悪を示した視神経脊髄炎関連疾患(NMOSD)の1例	臨床神経学	53(7)	513-517	2013
野村恭一。	GBSとCIDP: New standards: 治療とリハビリテーション	Clinical Neuroscience	32(3)	印刷中	2014
野村恭一。	神経症候群 Churg-Strauss症候群、好酸球性多発血管炎肉芽腫症、アレルギー性肉芽腫性血管炎	日本臨牀	26	印刷中	2014
吉田典史、野村恭一。	神経症候群(第2版)東部ウマ脳炎ウイルス、西部ウマ脳炎ウイルス、ベネズエラウマ脳炎ウイルス	日本臨牀	26	印刷中	2014
伊崎祥子、野村恭一。	神経症候群(第2版)風疹ウイルス	日本臨牀	26	印刷中	2014
伊崎祥子、田中 覚、斉藤あかね、田島孝士、深浦彦彰、中道一生、野村恭一。	CD4+リンパ球減少症の関連が示唆された小脳脳幹型の進行性多巣性白質脳症の1例	臨床神経学	54	印刷中	2014
Sanefuji M, Torisu H, Kira R, Yamashita H, Ejima K, Shigeto H, Takada Y, Yoshida K, <u>Hara T</u> .	A case of childhood stiff-person syndrome with striatal lesions: A possible entity distinct from the classical adult form.	Brain and Development	35	575-8	2013
Ishimura M, Yamamoto H, Mizuno Y, Takada H, Goto M, Doi T, Hoshina T, Ohga S, Ohshima K, <u>Hara T</u> .	A non-invasive diagnosis of histiocytic necrotizing lymphadenitis by means of gene expression profile analysis of peripheral blood mononuclear cells.	Journal of Clinical Immunology	33	1018-26	2013

Sakai Y, Ohkubo K, Matsushita Y, Akamine S, Ishizaki Y, Torisu H, Ihara K, Sanefuji M, Kim MS, Lee KU, Shaw CA, Lim J, Nakabeppu Y, Hara T.	Neuroendocrine phenotypes in a boy with 5q14 deletion syndrome implicate the regulatory roles of myocyte-specific enhancer factor 2C in the postnatal hypothalamus.	<i>European Journal of Medical Genetics</i>	56	475-83	2013
Torisu H, Yoshikawa Y, Yamaguchi-Takada Y, Yano T, Sanefuji M, Ishizaki Y, Sawaishi Y, Hara T.	Alexander disease with mild dorsal brainstem atrophy and infantile spasms.	<i>Brain and Development</i>	35	575-8	2013
原 寿郎.	小児感染・免疫疾患の発症におけるヒト-環境相互作用	小児感染免疫	25	41-53	2013
原 寿郎.	急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) の診断基準と治療	日本臨牀	71	887-92	2013
原 寿郎.	急性散在性脳脊髄炎 (ADEM)	別冊日本臨牀		144-7	2013
磯部菜摘、石崎義人、 原 寿郎.	脳炎・脳症と自己免疫	小児内科	45	179-82	2013
原 寿郎.	急性散在性脳脊髄炎	日本臨牀			印刷中
磯部菜摘、鳥巢浩幸、 原 寿郎.	横断性脊髄炎	日本臨牀			印刷中
Sasaki H, Tatematsu T, Shitara M, Hikosaka Y, Okuda K, Moriyama S, Yano M, Tanahashi M, Mizuno K, Endo K, Fujii Y.	PD1 gene promoter polymorphism in thymoma and myasthenia gravis.	<i>J Immunol Clin Res</i>	2(1)	1011(1-5)	2014 (Epub Jan 20)
Sato DK, Nakashima I, Takahashi T, Misu T, Waters PJ, Kuroda H, Nishiyama S, Suzuki C, Takai Y, Fujihara K, Itoyama Y, Aoki M.	Aquaporin-4 antibody positive cases beyond current NMO spectrum disorders diagnostic criteria.	<i>Neurology</i>	80	2210-2216	2013

Jacob A, McKeon A, Nakashima I, Sato DK, Elson L, <u>Fujihara K</u> , de Seze J.	Current concept of neuromyelitis optica (NMO) and NMO spectrum disorders.	<i>J Neurol Nerusurg Psychiatry</i>	84	922-930	2013
Carroll WM, Saida T, Kim HJ, Kira J, Kermode AG, Tsai CP, <u>Fujihara K</u> , Kusunoki S, Tanaka M, Kim KK, Bates D.	A guide to facilitate the early treatment of patients with idiopathic demyelinating disease (multiple sclerosis and neuromyelitis optica).	<i>Mult Scler</i>	19	1371-1380	2013
Kabasawa C, Shimizu Y, Masuda M, Nagane Y, Utsugisawa K, Suzuki Y, Utsumi H, <u>Fujihara K</u> , Suzuki N, Uchiyama S.	Taste disorders in myasthenia gravis: a multicenter cooperative study.	<i>Eur J Neurol</i>	20	205-207	2013
Misu T, Höftberger R, <u>Fujihara K</u> , Wimmer I, Takai Y, Nishiyama S, Nakashima I, Konno H, Bradl M, Garzuly F, Itoyama Y, Aoki M, Lassmann H.	Presence of six different lesion types suggests diverse mechanisms of tissue injury in neuromyelitis optica.	<i>Acta Neuropathol</i>	125	815-827	2013
Kira J, Yamasaki R, Yoshimura S, Fukazawa F, Yokoyama K, <u>Fujihara K</u> , Ogino M, Yokota T, Miyamoto K, Niino M, Nomura K, Tomioka R, Tanaka M, Kawachi I, Ohashi T, Kaida K, Matsui M, Nakatsuji Y, Ochi H, Fukaura H, Kanda T, Nagaishi A, Togo K, Mizusawa H, Kawano Y.	Efficacy of methylprednisolone pulse therapy for acute relapse in Japanese patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica: a multicenter retrospective analysis – 1. Whole group analysis.	<i>Clin Exp Neuroimmunol</i>	4	305-317	2013