

5. 今後の展望

全国の施設からの Sema4A 測定依頼に応え、治療選択に役立てていただく。また MS 患者の約 2~3 割の患者で Sema4A が著明に高値となるが、その機序をさらに解明し、より有効な治療法開発に繋げる。

また、Sema4A 高値患者における新規治療薬(フィンゴリモド、ナタリズマブ、BG-12等)の有効性を検討し、治療選択のバイオマーカーとしての汎用を図る。

6. 結論

今後 MS 患者で早期に血清 Sema4A の測定をし、高値の場合は IFN- β 以外の治療選択を考慮すべきである。

活性酸素(ROS)を標的とした多発性硬化症の 治療戦略 ~抗酸化剤フェブキソスタットによる EAE 抑制効果と機序

1. 研究目的

多発性硬化症(MS)の病態に活性酸素種(reactive oxygen species:ROS)が関与しており、ROS 制御が治療法となることが推測される。抗酸化作用の期待されるフェブキソスタットは高尿酸血症治療薬として使用されているが、まず MS のモデル動物である実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)での有効性を証明し、その作用機序を明らかにすることが第一の目的である。また治療法の乏しい2次進行型 MS (SPMS)に対する効果を2次進行型モデル動物 SP-EAE を利用して検証し、ヒト SPMS に対する臨床応用に繋ぐことも目的とする。

2. 研究方法

(1)フェブキソスタットは帝人ファーマより供与いただいた。マウスへの投与は蒸留水に溶解し、超音波攪拌後給水ボトルで投与した。培養系実験では 0.01%DMSO 溶液に溶解使用した。

(2)再発寛解型(RR)-EAE は、SJL/J マウスに、PLP₁₃₉₋₁₅₁ ペプチドで免疫誘導した。予防的投与群にはフェブキソスタットを 0.75 mg/kg/日を免疫 10 日後から実験終了まで投与し、治療的投与群には、免疫 20 日後から実験終了まで投与し、重症度を連日評価した。SP-EAE は NOD マウスに、MOG₃₅₋₅₅ ペプチドで免疫誘導した。フェブキソスタットは免疫 20 日後から実験終了まで投与した。

(3)組織学的解析。RR-EAE においては、臨床カルピークである免疫 16 日後に脊髄を採取し、SP-EAE では慢性進行期である免疫 40 日後に脊髄を採取し組織学的、免疫組織化学的解析を行った。

(4)キサンチンオキシダーゼ(XO)活性はプテリンを基質とし、生成されたイソキサントプテリンの吸光度を測定することにより評価した。

(5)フェブキソスタットの *in vitro* における効果は ROS および iNOS 産生を指標としてミクログリア、マクロファージ細胞株を使用し検討した。ROS 産生の指標としては Nitrite を Griess 法によって測定した。

(倫理面への配慮)

本研究は大阪大学医学部動物実験委員会の承認の下行われた。

3. 研究結果および考察

(1)フェブキソスタットの経口投与により、RR-EAE の症状は予防的および治療的に抑制され、また再発抑制効果も示された。

(2)免疫組織化学的解析より XO は正常マウス脊髄ではほとんど発現が認められないが、EAE では著明

に発現亢進していた。発現は特に浸潤マクロファージ/ミクログリアで亢進していた。さらに XO 活性は、正常ではわずかな活性しか認められないが、EAE マウスの脳脊髄で亢進していた。

フェブキソスタット投与群では GFAP、Iba1 の免疫反応性が低下しており、グリオシスが抑制され、また炎症細胞浸潤が有意に抑制された。さらに XO の発現・活性はともに有意に抑制され、CNS 組織で酸化ストレスマーカーであるチオバルビツール酸反応性物質(TBARS)が抑制された。

(3)ミクログリア/マクロファージの細胞培養系においてもフェブキソスタットによる ROS、RNS の抑制効果が確認された。

(4)SP-EAE 慢性期脊髄の銀染色による神経軸索の評価より、フェブキソスタット投与群ではコントロール EAE で認められる軸索障害が有意に抑制され、症状の進行も有意に抑制された。

以上よりフェブキソスタットは EAE で発現の亢進している XO の発現および活性を抑制し、この XO 活性抑制による ROS 抑制が EAE における効果発現機序に関与していると考えられる。

この効果は RR-EAE のみならず SP-EAE でも確認された。フェブキソスタットは RRMS のみならず、有効な治療法の乏しい SPMS や1次進行型 (PP)MS に対しても有効性を示す可能性が示唆される。

4. 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

フェブキソスタットは高尿酸血症治療剤としてすでに安全に使用されている経口薬剤であり、ヒト MS に対する有効性も期待できる。MS の治療薬として複数のモノクローナル抗体等新薬が臨床現場で使用できるようになりつつあるが、フェブキソスタットは目

立った副作用がなく、安価であり、それらの治療薬と併用できる可能性もある。さらに有効な薬剤が乏しい SPMS に対する有効性も期待できる。

5. 今後の展望

フェブキソスタットの XO 活性抑制による EAE 抑制機序の分子レベルでの解析を進める。またヒト MS 患者血清・脊髄液での XO 活性測定法を確立し、現在は高尿酸血症治療薬として承認されているフェブキソスタットの適応拡大を目指したい。さらには XO 以外の ROS 産生に関与する酵素の検討も行い、個々の患者に応じた ROS 産生抑制療法への展開も期待される。

6. 結論

XO 阻害薬フェブキソスタットは RR-EAE および SP-EAE に有効である。安全で安価な薬剤でありヒト MS への適応が期待される。

腸管免疫を利用した EAE/MS 治療の試み

1. 研究目的

多発性硬化症 (MS) の有病率は世界的に増加しているが、特に我が国において著明に増加している。この原因を明らかにし、発症抑制に向けた有効な対策を立てることが、予防医学的観点から極めて重要である。疾患増加の原因を環境因子の中でも食餌性因子と腸内細菌叢に着目し、MS の病態に影響を及ぼす腸内細菌を同定するスクリーニング法を確立し、治療・予防に繋ぐことを目的とする。

2. 研究方法

小腸粘膜下層細胞は C57BL/6 マウス雌 6 週齢より採取し、EDTA にて上皮細胞を除去した後に、collagenase D、dispase、DNase などで処理し、腸管粘膜下層単核球を採取した。

各種乳酸菌は培養後、80°C 30 分で殺菌処理を行った後に回収し凍結乾燥したものをを用いた。

(1)EAEでの有効菌と無効菌の腸管粘膜下層細胞との反応性の違いを検討するために採取した腸管粘膜下細胞にそれぞれの乳酸菌を 1 μ g/ml、10 μ g/ml で投与し、72 時間後の細胞上清中を採取した。炎症性サイトカインの指標としてTNF- α 、抑制性サイトカインの指標としてIL-10の産生をELISAにて評価を行った。

(2) 他の乳酸菌での腸管粘膜下細胞からのサイトカイン産生を調べるために合計18種類の乳酸菌において 10 μ g/ml で投与した際の TNF- α 、IL-10 産生の評価をおこなった。

(倫理面への配慮)

本研究は大阪大学医学部動物実験委員会の承認の下行われた。

3. 研究結果および考察

(1) 有効菌 *P. acidilactici* では腸管粘膜下細胞からのTNF- α の産生が有意に低下していた。一方抑制性サイトカインであるIL-10の産生は有効菌、無効菌で産生に差はなかった。

(2)その他 16 種類の乳酸菌において TNF- α 、IL-10 の産生を検討したところ産生パターンは様々であり、大きく3つのグループ(IL-10 優位、TNF- α 優位、両方産生)に分けることができることを示した。

有効菌では腸管粘膜下細胞刺激による TNF- α 産生は低下していた。炎症性サイトカインの産生抑制もしくは相対的なIL-10 産生が重要である可能性は

あり、同様の傾向を示した他の菌での検討が必要である。

4. 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

MS の著増している原因を環境因子・腸管免疫の観点から研究することは斬新な研究である。無数に存在する腸内細菌から、MS の病態に影響を及ぼす菌をスクリーニングする方法を確立し、予防医療に貢献できると考える。

5. 今後の展望

極めて多種類存在する腸内細菌から生体にとって有益あるいは有害となる菌を簡便に1次スクリーニングし、続いて *in vivo* での2次スクリーニングを施行し、同定するシステムの構築は予防医学的観点から重要な課題である。本研究で施行したスクリーニング法の改善を重ねながらより簡便で有効な方法の確立に努める。

6. 結論

腸管粘膜下層細胞と乳酸菌を含む食餌抗原との反応は様々であり、*in vivo* での結果を併せて検討することにより、腸管免疫を介した多発性硬化症の予防・治療に有効な菌のスクリーニング法が確立できる可能性がある。

多発性硬化症の新規画像バイオマーカー

¹¹C-酢酸 PET

1. 研究目的

多発性硬化症(MS)の病理組織学的研究により、病初期からアストロサイトの形態変化が認められ、同細

胞が病態に重要な役割を果たしていることが推測されていた。しかしこれまで生体内でのアストロサイト機能を反映するバイオマーカーは存在せず、その機能については不明であった。酢酸は CNS においてはアストロサイト選択的に代謝される性質に着目し酢酸をリガンドとして ^{11}C -酢酸 PET を施行することで MS 患者におけるアストロサイト活性を評価し、新たな画像バイオマーカーとして確立することを目的とした。

2. 研究方法

1) 対象: 大阪大学医学部附属病院通院中の再発寛解型多発性硬化症患者 (RRMS) 6 名、健常者ボランティア 6 名。患者 6 名は全員寛解期にあった。

2) 方法: MRI は 3.0 T スキャナーで T1、T2 強調画像の撮像をおこなった。 ^{11}C -酢酸は被験者に静脈投与され PET の撮像を行い、取り込みは SUV (standardized uptake value) で評価した。関心領域 (volume of interest: VOI) の解析はそれぞれのデータを標準脳と重ね合わせた後に白質、灰白質に分離し、解析を行った。また MRI 画像上の病巣数と SUV との相関も検討した。健常者と MS 群の SUV の比較は Mann-Whitney U test を用いた。

(倫理面への配慮)

本研究は大阪大学医学部附属病院臨床研究倫理審査委員会の承認を受けており、文書にて同意をいただいた。

3. 研究結果および考察

MS 群では健常者群と比較し、白質と灰白質の両領域において有意に ^{11}C -酢酸の取り込み (SUV) 上昇を認めた ($p < 0.01$)。また視床との取り込み比を検討すると、MS 群において頭頂葉、側頭葉、後頭葉皮質下白質で有意な上昇を認めた。脳 MRI 病巣との関連で

は病巣数と ^{11}C -酢酸の取り込みに有意な相関を認め、T1 black hole 数と白質の酢酸取り込みに最も強い相関が見られた ($R^2 = 0.50$, $p < 0.01$)。

以上の結果から MS 脳においてアストロサイトが活性化されていることが初めて示された。さらに白質のみならず、灰白質でも有意に亢進しており、脳 MRI での病巣数と SUV との正の相関は CNS 組織障害・アストログリオーシスを反映していると考えられる。

4. 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

近年 MS の病態生理におけるアストロサイトの重要性が注目されているが、これまで生体内でのアストロサイト機能を反映するバイオマーカーは存在せず、その機能については不明であった。今回の研究で ^{11}C -酢酸 PET という低侵襲性の画像検査で MS 脳におけるアストロサイト活性を生体内で評価できることが示され、新たな画像バイオマーカーとして医療現場に還元できる。

5. 今後の展望

^{11}C -酢酸 PET が MS の新たな画像バイオマーカーとなり得ることが示され、今後症例を重ね診断・評価法として確立するよう研究を継続する。また MS 以外に NMO や他のアストロサイトーシスが関与する神経変性疾患への応用も期待される。

6. 結論

^{11}C -酢酸 PET は MS のアストロサイトを基盤とした病態の解明のみならず、診断にも有用な新規画像バイオマーカーとなる。

7. 研究発表

(1)国内

口頭発表 (28)件
原著論文による発表 (0)件
それ以外(レビュー等)による発表 (9)件

そのうち主なもの
発表論文
なし

学会発表

1. 中辻裕司、奥野龍禎、森谷真之、杉本知之、木下允、高田和城、中野美佐、佐古田三郎、熊ノ郷淳。血清 Sema4A 高値は多発性硬化症の Th17 偏倚とインターフェロン治療抵抗性を示唆する。第 23 回日本神経免疫学会 東京 2011.
2. 中辻裕司、Josephe A Honorat、木下允、奥野龍禎、高田和城、甲田亨、多田智、佐古田三郎、望月秀樹。神経疾患、多発性硬化症の治療標的としての活性酸素種(ROS) 第 24 回日本神経免疫学会 長野 2012.
3. 甲田亨、奥野龍禎、Josephe A Honorat、高田和城、多田智、木下允、佐古田三郎、熊ノ郷淳、望月秀樹、中辻 裕司。Sema4A は IFN- β の治療効果を阻害する ～EAE を用いた解析より～ 第 25 回日本神経免疫学会 下関 2013.
4. 高田和城、甲田亨、奥野龍禎、木下允、富田貴之、武井雅也、萩原幸一郎、望月秀樹、佐古田三郎、中辻 裕司。食餌成分の腸管免疫を介した多発性硬化症病態への関与 ～EAE を利用した解析より 第 25 回日本神経免疫学会 下関 2013.
5. 中辻裕司、高田和城、加藤弘樹、下瀬川恵久、

奥野龍禎、甲田亨、Josephe A Honorat、木下允、畑澤順、望月秀樹。多発性硬化症脳におけるアストロサイト活性化 ～¹¹C-acetate PET を用いて 第 25 回日本神経免疫学会 下関 2013.

(2)海外

口頭発表 (8)件
原著論文による発表 (11)件
それ以外(レビュー等)による発表 (3)件

発表論文

1. Okuno T, Nakatsuji Y, Kumanogoh A. The role of immune semaphorins in multiple sclerosis. *FEBS Lett.* 2011, 585(23):3829-35.
2. Takata K, Kinoshita M, Okuno T, Moriya M, Kohda T, Honorat AJ, Sugimoto T, Kumanogoh A, Kayama H, Takeda K, Sakoda S, Nakatsuji Y: The Lactic Acid Bacterium *Pediococcus acidilactici* Suppresses Autoimmune Encephalomyelitis by Inducing IL-10-Producing Regulatory T Cells. *PLoS ONE* 2011, 6(11): e27644.
3. Nakatsuji Y, Tatsusada Okuno T, Moriya M, Sugimoto T, Kinoshita M, Takamatsu H, Nojima S, Kimura T, Kang S, Ito D, Nakagawa Y, Toyofuku T, Takata K, Nakano M, Kubo M, Suzuki S, Matsui-Hasumi A, Uto-Konomi A, Ogata A, Mochizuki H, Sakoda S, Kumanogoh A. Elevation of Sema4A implicates Th cell skewing and the efficacy of interferon- β therapy in multiple sclerosis. *J Immunology* 2012, 188(10):4858-4865.
4. Honorat JA, Kinoshita M, Okuno T, Takata K, Koda T, Tada S, Shirakura T, Fujimura H,

Mochizuki H, Sakoda S, Nakatsuji Y. Xanthine oxidase mediates axonal and myelin loss in a murine model of multiple sclerosis. PLoS One. 2013;8(8):e71329.

5. Koda T, Okuno T, Takata K, Honorat JA, Kinoshita M, Tada S, Moriya M, Sakoda S, Mochizuki H, Kumanogoh A, Nakatsuji Y. Sema4A inhibits the therapeutic effect of IFN- β in EAE. J Neuroimmunol. in press

学会発表

1. Nakatsuji Y, Okuno T, Moriya M, Sugimoto T, Kinoshita M, Takata M, Nakano M, Sakoda S, Kumanogoh A. Elevation of Sema4A implicates Th17 skewing and the efficacy of interferon- β therapy in multiple sclerosis. The 5th Joint Triennial Congress of the European and Americans Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS/ACTRIMS), Amsterdam, Netherlands, 2011.
2. Takata K, Kinoshita M, Okuno T, Nakatsuji Y, Sakoda S. The lactic acid bacterium *Pediococcus acidilactici* suppresses autoimmune encephalomyelitis by inducing IL-10-producing regulatory T cells. The 5th Joint Triennial Congress of the European and Americans Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS/ACTRIMS), Amsterdam, Netherlands, 2011.
3. Honorat JA, Kinoshita M, Okuno T, Takata K, Kohda T, Tada S, Mochizuki H, Sakoda S,

Nakatsuji Y. The inhibition of oxidative stress by a xanthine oxidase inhibitor ameliorates EAE. The 28th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), Lyon, France, 2012.

4. Takata K, Kato H, Shimosegawa E, Okuno T, Koda T, Mochizuki H, Hatazawa J, Nakatsuji Y. Evaluation of Astrocyte activation in Multiple Sclerosis Brain by ^{11}C -acetate PET. The 29th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), Copenhagen, Denmark, 2013.
5. Koda T, Okuno T, Honorat AJ, Takata K, Tada S, Kinoshita M, Sakoda S, Kumanogoh A, Mochizuki H, Nakatsuji Y. The efficacy of interferon- β in EAE is inhibited by Sema4A that is increased in MS patients. The 29th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), Copenhagen, Denmark, 2013.

8. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

(1) 特許出願

1. 脱髄疾患の治療薬および予防薬、発明者：中辻裕司、木下允、オノラ ジョセフ アーチー、佐古田三郎、出願人：国立大学法人大阪大学、帝人ファーマ株式会社、出願番号 特願2011-223978 出願日 2011年10月11日 国際特許出願日 2012年10月10日、出願国 PCT加盟国、台湾、アルゼンチン及びベネズエラ、出願番号 PCT/JP2012/076746
2. 多発性硬化症、炎症性腸疾患の治療薬、発明

者:中辻裕司、高田和城、奥野龍禎、甲田亨、佐
古田三郎、荻原幸一郎、武井雅也、富田孝之、
出願人:国立大学法人大阪大学、杏林製薬株式
会社、出願番号 特願 2013-44430 出願日 2013
年 3 月 6 日

(2) 実用新案登録 なし

分担研究者：所属施設 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染免疫学

氏 名 中村龍文

1. 研究目的

1) HTLV-I 関連脊髄症 (HAM) 患者 HTLV-I 感染細胞における HTLV-I 感染伝播効率に關与する因子の検索

2) HAM における新規治療法の開発

2. 研究方法

1) HAM 患者由来 HTLV-I 感染 T 細胞株 (HAM 株) および HTLV-I キャリアー由来 HTLV-I 感染 T 細胞株 (キャリアー株) を用いて、HTLV-I 感染伝播効率に關与する CXCR4 シグナルについて比較検討を行った。

2) HAM に対する新規治療法の開発へ向けてプロスルチアミン療法とペントサン療法の臨床研究を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は長崎大学の倫理規定を遵守して行った。また、臨床研究においては本院倫理審査委員会の承認を得、臨床研究保険に加入し、文書によるインフォームド・コンセントを取得後、施行された。

3. 研究結果および考察

1) CXCR4 シグナルは HTLV-I の細胞間伝播の効率に關与している事実を示し、HTLV-I の細胞間伝播に重要な役割を果たしているインテグリンとそのリガンドとの結合強度がその効率を制御している可能性を示した。また、キャリアー株に比較して HTLV-I の細胞間伝播効率がいい HAM 株では CXCR4 に結合し、CXCR4 シグナルを

活性化する SDF-1 α 以外の因子を発現している可能性が考えられた。

2) プロスルチアミン療法において末梢血 HTLV-I プロウイルス量の 15% の有意な減少と共に、下肢運動機能および膀胱機能の著明な改善が得られた。また、ペントサン療法においては血清 sVCAM-1 の有意な上昇と共に著明な下肢運動機能の著明な改善が得られた。これらの薬剤は HAM に対する新規治療薬となる可能性がある。

4. 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

1) 何らかの新たな液性因子が HAM の病態に關わっている可能性がある。

2) すでに安全性が確立している両薬剤による HAM 治療法の開発の可能性が出てきた。

5. 今後の展望

1) HAM の病態に關わる新たな液性因子の同定を行う。

2) HAM に対する治療薬としての両薬剤の認可・承認へ向けて臨床治験を実施する。

6. 結論

HAM の病態に關わる新たな液性因子の存在の可能性を示した。また、HAM に対して全く新しい角度から且つ安全に遂行できる可能性を持った治療法が開発出来る可能性が出てきた。

7. 研究発表

1) 国内

口頭発表 7 件

原著論文による発表 0 件

それ以外（レビュー等）の発表 3 件

そのうち主なもの

発表論文

1. 中村龍文, 福田 卓, 西浦義博. HAM の治療法の概略と進歩. 神経内科 75:380-386, 2011.
2. 辻野 彰, 中村龍文: ヒトTリンパ球向性ウイルス脊髄症(HAM). 神経疾患 最新の治療 2012-2014: p271-273, 2012. 南江堂.
3. 中村龍文: HTLV-I関連脊髄症. 今日の神経疾患治療指針(第2版). p415-418, 2013. 医学書院.

学会発表

1. 中村龍文, 松尾朋博, 福田 卓, 山口健太郎, 佐々木 均, 酒井英樹, 川上 純: HAMに対する新規治療法一経口プロスルチアミン療法の有効性一. シンポジウム 3一新薬開発シンポジウム. 第 24 回日本神経免疫学会学術集会、2012 年 9 月、長野.
2. 中村龍文, 福田 卓, 木下郁夫, 栢田智子, 長郷国彦, 西浦義博, 佐藤克也, 川上 純: HTLV-I 関連脊髄症(HAM)に対するポリ硫酸ペントサンによる治療成績. 第 53 回日本神経学会学術集会、2012 年 5 月、東京.
3. 中村龍文, 松尾朋博, 福田 卓, 酒井英樹, 佐藤克也, 川上純: HTLV-I 関連脊髄症(HAM)に対する経口プロスルチアミン療法の有効性. 第 54 回日本神経学会学術集会、2013 年 5 月、東京.

4. 中村龍文, 佐藤克也, 福田 卓, 川上 純. ポリ硫酸ペントサン治療による HAM 患者下肢運動機能改善と血清 sVCAM-1 値の関係. 第 25 回日本神経免疫学会学術集会、2013 年 11 月、山口.

2) 海外

口頭発表 0 件

原著論文による発表 6 件

それ以外（レビュー等）の発表 1 件

そのうち主なもの

発表論文

1. Araya N, Takahashi K, Sato T, Nakamura T, Sawa C, Hasegawa D, Ando H, Aratani S, Yagishita N, Fujii R, Oka H, Nishioka K, Nakajima T, Mori N, Yamano Y. Fucoidan therapy decreases the proviral load in patients with human T-lymphotropic virus type-1-associated neurological disease. Antivir Ther 16:89-98, 2011.
2. Kitazono T, Okazaki T, Araya N, Yamano Y, Yamada Y, Nakamura T, Tanaka Y, Inoue M, Ozaki S. Selective advantage of murine higher-avidity CTL in elimination of human T-cell lymphotropic virus-1 infected cells and tumors. Cell Immunol 272:11-17, 2011.
3. Nakamura H, Horai Y, Tokuyama A, Yoshimura S, Nakajima H, Ichinose K, Yamasaki S, Nakamura T, Hayashi T, Kawakami A. HTLV-I virological and histopathological analysis in two

cases of anti-centromere antibody-seropositive Sjögren's syndrome. Mod Rheumatol 23:133-139, 2013.

4. Takamori M, Nakamura T, Motomura M. Antibodies against Wnt receptor of muscle-specific tyrosine kinase in myasthenia gravis. J Neuroimmunol 254:183-186, 2013.
5. Nakamura T, 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. BMC Med 11:182, 2013.
6. Nakamura T. Prosultiamine treatment as new therapeutic strategy in HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. Clin Exp Neuroimmunol 4:259-260, 2013.
7. Nakamura T, Satoh K, Nakamura H, Yamasaki H. Intracellular cAMP regulates the efficiency of intercellular transmission of human T-lymphotropic virus type I. Clin Exp Neuroimmunol in press, 2014.

学会発表

8. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

- 1 特許出願状況
 - 1) 中村龍文、松本 正. HTLV-I 関連脊髄症の予防または治療剤. 特許出願中、特願 2011-226209、PCT/JP2012/076400、国際公開番号：WO 2013/054866 A1.
 - 2) 中村龍文、松尾朋博、酒井英樹. 排尿障害の予防・治療剤. 特許出願中、特願 2011-269262、PCT/JP2012/067984、国際公開番号：WO 2013/084532 A1.
- 2 実用新案登録
- 3 その他

研究分担者： 所属施設 北海道医療センター

氏 名 新野 正明

多発性硬化症に関する研究

1. 研究目的

高次脳機能のバッテリーである Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests in Multiple Sclerosis (BRB-N) を用いて、全国規模で MS 患者における高次脳機能の評価を行う。あわせて、アパシー、疲労、うつの状態も調査し、それらによる高次脳機能との相関も調査した。

2. 研究方法

対象は全国 18 施設の MS 患者 184 名並びに年齢、性差、教育歴をあわせた健常者 163 名である。BRB-N の他、高次脳機能と関連が考えられるアパシー (Apathy Scale)、疲労 (Fatigue Questionnaire)、うつ (Beck Depression Inventory second edition) も同時に評価した。BRB-N は選択想起検査 (SRT) における長期間保持 (SRT-LTS) 及び持続性長期想起 (SRT-CTLR)、視空間認知検査 (SPART)、符号数字モダリティー検査 (SDMT)、連続聞き取り加算検査 (PASAT3 and PASAT2)、遅延再生選択想起検査 (SRT-D)、遅延再生視空間認知検査 (SPART-D)、単語リスト生成検査 (WLG) の 9 項目からなる。

(倫理面への配慮)

本研究は北海道医療センター並びに共同研究施設の倫理審査委員会において承認を受けた。研究については被験者本人へ十分に説明を行い、文書で同意を得た。個人の情報は決して表に出ることがないように細心の注意を払い、プライバシーの保護には、十分に配慮した。

3. 研究結果および考察

- BRB-N 全ての項目で患者群は健常者群より低下していた (いずれも $p < 0.0001$)。
- 患者群と健常者群の差を比較するため効果量 (Effect Size) を算出したところ、全てが中程度以上の効果量を示したが、なかでも SDMT (効果量：1.34) の効果量が大きいこ

とが判明した。また、PASAT3 及び PASAT2 の効果量もそれぞれ 0.95 と 0.96 と他の項目より高かった。

- 患者群における検討では、ほとんど全ての項目で BRB-N の点数は罹病期間や EDSS と逆相関を認めた。特に EDSS との関連を強く認めた。
- 患者群における検討では、アパシーとうつは BRB-N と相関を認めたが、疲労は BRB-N と相関を認めなかった。

4. 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

これまで欧米で報告されているように、日本人 MS でも高次脳機能が障害されていることが今回のデータで示されたが、それは全般的な記憶力障害よりも、注意・集中・情報処理といった面の低下が強いことが示された。人種や国民性、教育環境などが高次脳機能障害に影響を与えるとされ、今後検討が必要と思われる。

5. 今後の展望

今後の治療介入の必要性や介入による高次脳機能障害抑制効果の基礎データになるものと考えられる。

6. 結論

今回、日本人における MS の高次脳機能調査を全国的に施行し、その特徴とアパシー、疲労、うつとの関連等を明らかにした。

重症筋無力症 (MG) に関する研究

1. 研究目的

MG に対する tacrolimus 長期投与による、有効性及び安全性を検討した。

2. 研究方法

tacrolimus を 10 年間 (120 ヶ月) 投与した全身型

MG 患者 8 名を対象とし、MG の重症度、ステロイド投与量、抗アセチルコリン受容体抗体価について tacrolimus 投与前と投与 120 ヶ月後を比較検討した。

(倫理面への配慮)

検査は患者の同意を得て行い、個人情報取り扱いには十分留意して行った。

3. 研究結果および考察

8 例中 7 例で重症度の改善を認め、MG-ADL スコアは平均 4.9 点 ± 1.8 から 2.0 ± 1.1 点まで改善した。また、prednisolone 投与量は平均 20.8 ± 14.2 mg/日から 8.7 ± 7.6 mg/日まで減量することが可能であった。

4. 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

MG に対する tacrolimus の長期投与は有用であることが示され、ステロイド投与量の減量が可能となり、ステロイドによる副作用を軽減できるものと考えられる。

5. 今後の展望

MG に対する tacrolimus の長期投与は有用であることが示され、MG に対する免疫療法を選択肢の拡がりにつながると思われる。

6. 結論

MG に対する tacrolimus の長期投与は有用である。

7. 研究発表

(1) 国内

口頭発表 (8) 件

原著論文による発表 (1) 件

それ以外 (レビュー等) による発表 (10) 件

そのうち主なもの

発表論文

1. 新野正明 : 慢性進行型多発性硬化症、臨床神経, 2012; 52: 1229-1230.
2. 新野正明 : 多発性硬化症 : 病因・病態の最新知見, 日本臨床, 2013; 71: 807-810.

3. 宮崎雄生, 新野正明 : B 細胞と多発性硬化症, MS Frontier, 2013; 2: 12-18.
4. 新野正明, 菊地誠志 : 多発性硬化症, 視神経脊髄炎, ジェネラル診療シリーズ すべての内科医が知っておきたい神経疾患の診かた, 考え方とその対応, 大生定義編集, 羊土社 2012 年刊 198-202.

学会発表

1. 南 尚哉, 丸山恵理, 水本由子, 新野正明, 他. 重症筋無力症における甲状腺エコー検査の有用性について. 第 52 回日本神経学会学術総会, 名古屋, 2011.
2. 南 尚哉, 田代 淳, 新野正明, 藤木直人, 土井静樹, 菊地誠志, 佐々木秀直. 高齢発症重症筋無力症 (MG) に対する治療の検討. 第 53 回日本神経学会総会, 東京, 2012
3. 新野正明, 三船恒裕, 楠 進, 他. 多発性硬化症における高次脳機能検査, 並びにアパシー, 疲労, うつとの関連. 第 54 回日本神経学会総会, 東京, 2013.
4. 新野正明, 深澤俊行, 宮崎雄生, 他. 多発性硬化症における血清ビタミン D 濃度, 並びに重症度/進行度との関連. 第 25 回日本神経免疫学会学術集会, 下関 (山口), 2013.

(2) 海外

口頭発表 (0) 件

原著論文による発表 (9) 件

それ以外 (レビュー等) による発表 (9) 件

そのうち主なもの

発表論文

1. Kikuchi H, Mifune N, Niino M, et al. Impact and characteristics of quality of life in Japanese patients with multiple sclerosis. Qual Life Res, 2011; 20: 119-131
2. Maruyama E, Minami N, Niino M, et al. Impact of screening with thyroid ultrasonography in myasthenia gravis patients. Acta Neurol Scand, 2012; 125: 398-402.
3. Niino M, Fukazawa T, Minami N, et al. CD5-positive B cell subsets in secondary progressive multiple sclerosis. Neurosci Lett, 2012; 523: 56-61.

4. Houzen H, Niino M, Hirotsu M, et al. Increased prevalence, and female predominance of multiple sclerosis in northern Japan. J Neurol Sci, 2012; 323: 117-122.
5. Niino M, Miyazaki Y, et al. Vitamin D and multiple sclerosis in Asians and Caucasians: environmental and genetic aspects. Clin Exp Neuroimmunol, 2013; 4(Suppl. 1): 59-67.
6. Niino M, Miyazaki Y. Individualizing therapy for multiple sclerosis: a focus on disease modifying drugs. Clin Pract, 2014; 11: 105-115.
7. Niino M, Mifune N, Kohriyama T, et al. Apathy/depression, but not subjective fatigue, is related with cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis. BMC Neurol. 2014; 14: 3.
8. Miyazaki Y, Niino M, Fukazawa T, et al. Suppressed pro-inflammatory properties of circulating B cells in patients with multiple sclerosis treated with fingolimod, based on altered proportions of B-cell subpopulation. Clin Immunol, in press.
- 学会発表
口演はなし
8. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）
（1）特許取得
なし
（2）実用新案登録
なし
（3）その他
なし

分担研究者：所属施設 新潟大学脳研究所神経内科
氏名 西澤正豊

「視神経脊髄炎における 認知機能障害と大脳皮質変性の解析」

1. 研究目的

近年、多発性硬化症 (multiple sclerosis; MS) には炎症性脱髄病変の他に、神経軸索変性にに基づく認知機能障害が存在することが明らかとなりつつある。一方、従来、大脳病変が比較的少ないとされていた視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica; NMO) における認知機能障害の実態は未だ明らかにされていない。そこで我々は NMO と MS を対象に Rao's Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests (BRBN) 日本語版を用いた認知機能評価を行った。さらに剖検症例の大脳病変を病理学的に解析した。

2. 研究方法

同意が得られた NMO 13 例 (definite NMO 4 例, limited NMO 9 例), 改訂 McDonald 診断基準を満たす再発緩解型 MS 15 例, 神経疾患の既往のない健常成人 37 例を対象に, BRBN 日本語版を用いて認知機能を検討した。次に, NMO 6 例, MS 3 例, 疾患対照 4 例 (先天性ミオパチーなど) の剖検例の大脳を病理学的に解析した。

(倫理面への配慮)

本研究は新潟大学医学部倫理委員会の審査・承認を得ている。研究の対象となる個人の人権擁護のため、同意取得後に研究を開始し、厳重な個人情報管理を行っている。

3. 研究結果および考察

NMO では MS と同頻度に認知機能障害が存在すること、その障害パターンは注意と情報処理速度および言語の学習と遅延再生を中核としていることを明らかにした。さらに剖検大脳病理における神経細胞変化の定性・定量的解析から、NMO の全例で大脳皮質 I 層にアクアポリン 4 分子を欠いたアストロサイトを、II 層に神経細胞の脱落、反応性アストロサイトの増加、ミクログリアの増加、髄膜への炎症細

胞浸潤を認めた。NMO 群の大脳皮質には皮質性脱髄、活性化補体の血管中心性沈着、髄膜のリンパ濾胞構造を認めなかった。一方、MS 群には subpial type, intracortical type, leukocortical type の皮質性脱髄を認めた。NMO には再発・寛解という炎症・免疫機転による発作とは別個に、神経変性機転が存在すること、さらに自己免疫病態だけではなく、神経変性病態の形成と維持においても NMO と MS は異なるスペクトラムを有する疾患であると考えられた。

4. 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

NMO にも MS と同様に認知機能障害が存在すること、その背景病理には大脳皮質神経変性があること、一方で NMO と MS では大脳皮質神経変性病態は異なることをはじめて明らかにし、Ann Neurol (Saji E, et al. Cognitive impairment and cortical degeneration in neuromyelitis optica. Ann Neurol 2013;73(1):65-76.) に報告した。欧米では MS における認知機能障害が就労、就学に大きな影響を与えると報告されている。NMO においても認知機能障害の病態機序とその治療を研究することは「患者の QOL 向上」が期待できることから、社会的にも意義深いと考えられる。

5. 今後の展望

NMO には再発・寛解という炎症・免疫機転による発作とは詳細なメカニズムを解明し、認知機能障害への治療法を確立する必要がある。

6. 結論

NMO では MS と同様に認知機能障害が存在する。NMO では、再発・寛解という炎症・免疫機転による発作とは別個に、神経変性機転が存在する可能性が示唆された。

「中枢神経系自己免疫疾患における髄膜形態からみた自己免疫病態形成メカニズムの解析」

1. 研究目的

自己免疫疾患では慢性炎症の過程で、標的臓器内の異所性 lymphoid neogenesis (LN) が重要な役割を持つ可能性が示唆されている。中枢神経系自己免疫疾患の一つである多発性硬化症 (multiple sclerosis; MS) において、髄膜に LN 構造や B 細胞の集簇が存在し、皮質には強い脱髄と neurites の変性、ミクログリアの活性化を認めることが報告されている。しかし視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica; NMO) や anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) 関連肥厚性硬膜炎 (hypertrophic pachymeningitis; HP) などの MS 以外の中枢神経系自己免疫疾患における LN の有無とその意義は明らかとなっていない。そこで本研究では、髄膜における LN 形態を解析し、中枢神経系自己免疫疾患における免疫病態機序の相違点を明らかにすることを目的とした。

2. 研究方法

NMO 剖検 9 例 (Wingerchuk らによる改訂 NMO 診断基準を満たす definite form NMO 7 例, 長椎体に及ぶ脊髄病変のみを認める limited form NMO 2 例), ANCA 陽性 HP の生検・剖検 7 例 (myeloperoxidase [MPO]-ANCA 陽性 HP 5 例, proteinase 3 [PR3]-ANCA 陽性 HP 2 例) の髄膜を病理学的に解析した。また、脊髄病変を認めない 6 例 (アルツハイマー型認知症など) を疾患対象群とした。

(倫理面への配慮)

本研究は新潟大学医学部倫理委員会の審査・承認を得ている。研究の対象となる個人の人権擁護のため、厳重な個人情報管理を行っている。

3. 研究結果および考察

NMO 剖検脊髄では、特に active stage で著明な炎症細胞浸潤を伴った髄膜病変を認めた。この髄膜には CD45RO⁺T 細胞, CD20⁺B 細胞, Ki67⁺CD138⁺形質芽細胞, Ki67^{neg}CD138⁺形質細胞の他に、MHC class II 陽性抗原提示細胞の盛んな増生を認めたが、NMO の髄膜には CD21⁺CD35⁺濾胞樹状細胞を含む germinal center を見出せなかった。これに対して ANCA 陽性 HP では、炎症性肉芽をもつ肥厚した硬膜に、CD21⁺CD35⁺濾胞樹状細胞を含む germinal center 構造を認めた。対照疾患症例の髄膜には LN を認めなかった。以上より NMO では血管の器質化と免疫グロ

ブリン・補体沈着, AQP4 発現消失に代表される液性免疫機構の他に、髄膜側から供給される細胞性免疫機構も重要な役割を果たしている可能性が考えられた。さらに髄膜におけるリンパ濾胞構造の解析から、自己免疫病態の形成と維持において NMO と MS は異なるスペクトラムを有する疾患である可能性が示唆された。

4. 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

疾患特異抗体 NMO-IgG の発見以来、NMO では液性免疫機構のみに重点を置く研究が行われてきた。一方、本研究では中枢神経病理のうち特に髄膜での盛んなリンパ球浸潤の存在を明らかにし、NMO-IgG と補体をはじめとした液性免疫機能の他に細胞性免疫機構も炎症性脱髄病変の形成に重要な役割を果たす可能性を初めて指摘した。本研究は本邦 NMO の剖検標本を多数例解析することにより、その科学的根拠を強固にしている。さらに ANCA 陽性 HP における髄膜形態を含めた臨床病理学的特徴については Brain (Yokoseki A, et al. Hypertrophic pachymeningitis: significance of myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody. Brain online 22 NOV 2013)に報告している..

5. 今後の展望

NMO, ANCA 陽性 HP に新たな病変形成機序の詳細を解明することにより、新規治療ツールを開発できる可能性がある。

6. 結論

NMO では血管器質化と免疫グロブリン・補体沈着, AQP4 発現消失に代表される液性免疫機構の他に、髄膜側から供給される細胞性免疫機構も重要な役割を果たしている可能性がある。さらに髄膜におけるリンパ濾胞構造の解析から、自己免疫病態の形成と維持において NMO と MS は異なるスペクトラムを有する疾患である可能性が示唆された。

7. 研究発表

(1) 国内

口頭発表 (32) 件

原著論文による発表 (4) 件

それ以外 (レビュー等) による発表 (6) 件

そのうち主なもの

発表論文

1. 河内泉, 西澤正豊. III. 認知症をきたす疾患. 多発性硬化症. アクチュアル脳・神経疾患の臨床. 認知症 神経心理学的アプローチ. 2012年3月1日発行. 256-270. 中山書店. 東京.
2. 河内泉. II. MSとNMOの基礎. 2. 免疫制御のキープレイヤーとネットワーク. 多発性硬化症 (MS) と視神経脊髄炎 (NMO) の基礎と臨床. 2012年9月発行. 33-45. 医薬ジャーナル社. 東京.
3. 河内泉, 西澤正豊. III. 視神経脊髄炎の病態と治療. NMO spectrum disorder. アクチュアル脳・神経疾患の臨床. 多発性硬化症と視神経脊髄炎. 2012年10月発行. 331-337. 中山書店. 東京.
4. 西澤正豊, 河内泉. アクアポリン 4 抗体. SRL 宝函 2011;32(2):4-12.
5. 河内泉, 西澤正豊. 多発性硬化症・視神経脊髄炎における認知機能障害. 多発性硬化症の最新展開. 脳 21 2013;16(4):454-459.
6. 河内泉. 視神経脊髄炎には認知機能障害と大脳皮質変性が存在する. MS Frontier 2013;2(2):22-25.
7. Kawachi I. Humoral and cellular immune responses in neuromyelitis optica. Rinsho Shinkeigaku. 2010;50:873-4.
8. Konno T, Umeda Y, Umeda M, Kawachi I, Oyake M, Fujita N. A case of inflammatory myopathy with widely skin rash following use of supplements containing Spirulina. Rinsho Shinkeigaku. 2011;51:330-3.
9. Takado Y, Shimohata T, Kawachi I, Tanaka K, Nishizawa M. Successful treatment of neuroborreliosis with combined administration of antibiotics and steroids: A case report. Rinsho Shinkeigaku 2012;52(6):411-5. <http://dx.doi.org/10.5692/clinicalneuro.52.411>.
10. Hironishi M, Ishimoto S, Sawanishi T, Miwa H, Kawachi I, Kondo T. Neuromyelitis optica following thymectomy with severe spinal cord atrophy after frequent relapses for 30 years. Brain Nerve 2012;64(8):951-5.

学会発表

1. Izumi Kawachi, Kaori Yanagawa, Etsuji Saji, Musashi Arakawa, Masatoyo Nishizawa. Meningeal lymphoid neogenesis in CNS inflammatory demyelinating diseases. 第41回日本免疫学会, 幕張, 2011年11月.
2. Etsuji Saji, Musashi Arakawa, Mariko Hokari, Kaori Yanagawa, Akiko Yokoseki, Masatoyo Nishizawa, Izumi Kawachi. Potential role of CCR6+CD4neg T cells in alterations of B cell subset composition in autoimmune inflammatory demyelinating diseases of central nervous system. 第42回日本免疫学会, 神戸, 2012年12月.
3. YOKOSEKI Akiko, SAJI Etsuji, ARAKAWA Musashi, HOKARI Mariko, NISHIZAWA Masatoyo, and KAWACHI Izumi. Differential dynamics of immune cells in CSF and blood of patients with multiple sclerosis under fingolimod therapy. 第43回日本免疫学会, 幕張, 2013年12月.
4. 佐治越爾, 河内泉, 柳川香織, 横関明子, 荒川武蔵, 西澤正豊. Neuromyelitis optica におけるインターロイキン 21 動態の解析. 第23回神経免疫学会, 東京, 2011年9月.
5. 荒川武蔵, 河内泉, 佐治越爾, 柳川香織, 横関明子, 関根有美, 堅田慎一, 西澤正豊. AMPA 受容体抗体脳炎の髄液サイトカイン・ケモカイン解析. 第23回神経免疫学会, 東京, 2011年9月.
6. 柳川香織, 河内泉, 豊島靖子, 荒川武蔵, 横関明子, 佐治越爾, 柿田明美, 高橋均, 西澤正豊. 自然免疫システムからみた neuromyelitis optica 脊髄病変の解析. 第23回神経免疫学会, 東京, 2011年9月.
7. 佐治越爾, 河内泉, 荒川武蔵, 柳川香織, 横関明子, 穂刈万李子, 豊島靖子, 柿田明美, 高橋均, 西澤正豊. Neuromyelitis optica の末梢血 CD4 陽性 T 細胞における免疫動態解析. 第24回神経免疫学会, 軽井沢, 2012年9月.
8. 荒川武蔵, 河内泉, 豊島靖子, 佐治越爾, 柳川香織, 横関明子, 柿田明美, 高橋均, 西澤正豊. Neuromyelitis optica における神経変性機構の検討. 第24回神経免疫学会, 軽井沢, 2012年9月.
9. 穂刈万李子, 河内泉, 柳川香織, 佐治越爾, 荒川武蔵, 横関明子, 西澤正豊. 中年期以降に発症した ADEM の臨床免疫学的特徴. 第24回神経免疫学会, 軽井沢, 2012年9月.
10. 柳川香織, 河内泉, 佐治越爾, 荒川武蔵, 横関明子, 穂刈万李子, 西澤正豊. 本邦における neuromyelitis optica 診断プロセスの解析. 第24回神経免疫学会, 軽井沢, 2012年9月.
11. 横関明子, 河内泉, 柳川香織, 佐治越爾, 荒川

- 武蔵, 穂苅万李子, 豊島靖子, 柿田明美, 高橋均, 西澤正豊. 統合失調症様類似の精神症状を伴った neuromyelitis optica の解析. 第 24 回神経免疫学会, 軽井沢, 2012 年 9 月.
12. 横関明子, 河内泉, 佐治越爾, 荒川武蔵, 穂苅万李子, 豊島靖子, 柿田明美, 高橋均, 西澤正豊. ANCA 関連肥厚性硬膜炎の臨床病理学的特徴. 第 25 回神経免疫学会, 下関, 2013 年 11 月.
 13. 荒川武蔵, 河内泉, 佐治越爾, 横関明子, 穂苅万李子, 豊島靖子, 柿田明美, 高橋均, 西澤正豊. Neuromyelitis optica の中枢神経組織と末梢血における形質芽細胞動態の解析. 第 25 回神経免疫学会, 下関, 2013 年 11 月.
 14. 佐治越爾, 河内泉, 荒川武蔵, 横関明子, 穂苅万李子, 豊島靖子, 柿田明美, 高橋均, 西澤正豊. 本邦の中枢神経系脱髄疾患の大脳皮質病変の検出に 3D Double Inversion Recovery 法は有用である. 第 25 回神経免疫学会, 下関, 2013 年 11 月.
 15. 河内泉, 佐治越爾, 柳川香織, 横関明子, 西澤正豊. 中枢神経系脱髄疾患におけるインターロイキン 21 動態の解析. 第 52 回日本神経学会総会, 名古屋, 2011 年 5 月.
 16. 佐治越爾, 河内泉, 柳川香織, 横関明子, 高木峰夫, 豊島靖子, 柿田明美, 高橋均, 西澤正豊. スペクトラルドメイン光干渉断層計を使った中枢神経系脱髄疾患の病態メカニズムの解析. 第 52 回日本神経学会総会, 名古屋, 2011 年 5 月.
 17. 柳川香織, 河内泉, 豊島靖子, 横関明子, 佐治越爾, 柿田明美, 高橋均, 西澤正豊. 髄膜形態からみた neuromyelitis optica の病態形成メカニズムの解析. 第 52 回日本神経学会総会, 名古屋, 2011 年 5 月.
 18. 荒川武蔵, 河内泉, 佐治越爾, 柳川香織, 横関明子, 豊島靖子, 西澤正豊. 炎症性筋疾患における innate T細胞の解析. 第 53 回日本神経学会総会, 東京, 2012 年 5 月.
 19. 佐治越爾, 河内泉, 荒川武蔵, 柳川香織, 横関明子, 豊島靖子, 柿田明美, 高橋均, 西澤正豊. 中枢神経系炎症性脱髄疾患における CCR6 陽性 T細胞の解析. 第 53 回日本神経学会総会, 東京, 2012 年 5 月.
 20. 池内 健, 今野卓哉, 他田正義, 荒川武蔵, 岡崎健一, 小山哲秀, 酒井直子, 野崎洋明, 徳永純, 河内泉, 柿田明美, 高橋均, 西澤正豊, 小野寺理. HDLS の分子病態と白質を主病変とする他疾患との異同. 第 53 回日本神経学会総会, 東京, 2012 年 5 月.
 21. 穂苅万李子, 河内泉, 佐治越爾, 荒川武蔵, 柳川香織, 豊島靖子, 山田光則, 松原奈絵, 山際訓, 西澤正豊. 原発性胆汁性肝硬変に関連した筋炎における臓器障害の検討. 第 53 回日本神経学会総会, 東京, 2012 年 5 月.
 22. 柳川香織, 河内泉, 佐治越爾, 荒川武蔵, 横関明子, 西澤正豊. Neuromyelitis optica における 2010 年 McDonald 診断基準の適応と問題点. 第 53 回日本神経学会総会, 東京, 2012 年 5 月.
 23. 横関明子, 河内泉, 佐治越爾, 穂苅万李子, 荒川武蔵, 西澤正豊. Fingolimod 治療による多発性硬化症患者のリンパ球動態変化の解析. 第 54 回日本神経学会総会, 東京, 2013 年 5 月.
 24. 河内泉, 荒川武蔵, 佐治越爾, 穂苅万李子, 横関明子, 西澤正豊. 本邦の多発性硬化症における大脳皮質病変の放射線学的検討. 第 54 回日本神経学会総会, 東京, 2013 年 5 月.
 25. 荒川武蔵, 河内泉, 豊島靖子, 佐治越爾, 横関明子, 穂苅万李子, 柿田明美, 高橋均, 西澤正豊. 中枢神経系炎症性脱髄疾患の大脳皮質病変の検討. 第 54 回日本神経学会総会, 東京, 2013 年 5 月.
 26. 佐治越爾, 河内泉, 荒川武蔵, 穂苅万李子, 横関明子, 豊島靖子, 赤澤宏平, 柿田明美, 高橋均, 西澤正豊. 本邦における中枢神経系炎症性脱髄疾患の認知機能障害の特徴. 第 54 回日本神経学会総会, 東京, 2013 年 5 月.
 27. 穂苅万李子, 穂苅万李子, 河内泉, 佐治越爾, 荒川武蔵, 横関明子, 豊島靖子, 山田光則, 西澤正豊. 骨格筋病理像からみた「原発性胆汁性肝硬変に関連した筋炎」の位置づけの検討. 第 54 回日本神経学会総会, 東京, 2013 年 5 月.
 28. 二宮格, 野崎洋明, 坂田佑輔, 大内東香, 河内泉, 下畑享良, 西澤正豊. 下肢の末梢神経障害を呈し, アメリカ型神経ボレリア症が疑われた 60 歳女性例. 第 16 回日本神経感染症学会, 東京, 2011 年 10 月.
 29. 二宮格, 佐治越爾, 河内泉, 西澤正豊. 周期性発熱に無菌性髄膜炎と認知機能障害を併発し Infiximab が有効であった autoinflammatory syndrome の 1 例. 第 29 回日本神経治療学会, 福井, 2011 年 7 月.
 30. 穂苅万李子, 堅田慎一, 河内泉, 西澤正豊. Infiximab 治療を行ったリウマトイド因子・抗シトルリン化ペプチド抗体陽性の肥厚性脳硬軟膜炎の一例. 第 30 回日本神経治療学会, 北九州, 2012 年 7 月.
 31. Musashi Arakawa, Izumi Kawachi, Yasuko Toyoshima, Etsuji Saji, Kaori Yanagawa, Akiko Yokoseki, Akiyoshi Kakita, Hitoshi Takahashi, and Masatoyo Nishizawa. Cortical neuronal loss in neuromyelitis optica. 第 53 回日本神経病理学会, 新潟, 2012 年.
 32. 荒川武蔵, 河内泉, 豊島靖子, 佐治越爾, 横関明子, 穂苅万李子, 柿田明美, 高橋均, 西澤正

豊. Neuromyelitis optica における部位依存的 aquaporin-4 動態の解析. 第 54 回日本神経病理学会, 東京, 2013 年.

(2) 海外

口頭発表 (14) 件

原著論文による発表 (11) 件

それ以外 (レビュー等) による発表 (9) 件

そのうち主なもの

発表論文

1. Kitamura A, Maekawa Y, Uehara H, Izumi K, Kawachi I, Nishizawa M, Toyoshima Y, Takahashi H, Standley DM, Tanaka K, Hamazaki J, Murata S, Obara K, Toyoshima I, Yasutomo K: A mutation in the immunoproteasome subunit PSMB8 causes autoinflammation and lipodystrophy in humans. *J Clin Invest* 2011, 121:4150-60.
2. Katsumata Y, Kawachi I, Kawaguchi Y, Gono T, Ichida H, Hara M, Yamanaka H. Semiquantitative measurement of aquaporin-4 antibodies as a possible surrogate marker of neuromyelitis optica spectrum disorders with systemic autoimmune diseases. *Mod Rheumatol.* 2012;22(5):676-84.
3. Ariizumi Y, Ozawa T, Tokutake T, Kawachi I, Hirose M, Katada S, Igarashi S, Tanaka K, Nishizawa M. Chorea as the first sign in a patient with elderly-onset systemic lupus erythematosus. *Case reports in neurological medicine.* 2012;2012:317082. Doi:10.1155/2012/317082.
4. Saji E, Yanagawa K, Toyoshima Y, Arakawa M, Yokoseki A, Nishizawa M, Kawachi I. Characteristic features of cognitive dysfunction in neuromyelitis optica. *Multiple sclerosis* 2011;17(Suppl.10):P185.
5. Kawachi I, Yanagawa K, Toyoshima Y, Saji E, Arakawa M, Yokoseki A, Kakita A, Takahashi H, Nishizawa M. Absence of meningeal lymphoid neogenesis in neuromyelitis optica. *Multiple sclerosis* 2011;17(Suppl.10):P670.
6. Uemura M, Kosaka T, Shimohata T, Ishikawa M, Nishihira Y, Toyoshima Y, Yanagawa K, Kawachi I, Takahashi H, Nishizawa M. Dropped head syndrome in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2013;14:232-3. doi: 10.3109/17482968.2012.727424.
7. Saji E, Arakawa M, Yanagawa K, Toyoshima Y, Yokoseki A, Okamoto K, Otsuki M, Akazawa K, Kakita A, Takahashi H, Nishizawa M, Kawachi I. Cognitive impairment and cortical degeneration in neuromyelitis optica. *Annals of Neurology* 2013;73(1):65-76. DOI: 10.1002/ana.23721.
8. Maarten J Titulaer, Lindsey McCracken, Iñigo Gabilondo, Thais Armangué, Carol Glaser, Takahiro Iizuka, Lawrence S Honig, Susanne M Benseler, Izumi Kawachi, Eugenia Martinez-Hernandez, Esther Aguilar, Núria Gresa-Arribas, Nicole Ryan-Florange, Abigüei Torrents, Albert Saiz, Myrna R Rosenfeld, Rita Balice-Gordon, Francesc Graus, Josep Dalmau. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurology* 2013;12(2):157-65. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70310-1. Published online January 3, 2013.
9. Kawachi I, Yanagawa K, Saji E, Yokoseki A, Hokari M, Nishizawa M. Diagnostic dilemma of Japanese patients with AQP4 antibody. *Multiple Sclerosis Journal* 2012;18(S4):71.
10. Saji E, Arakawa M, Hokari M, Toyosima Y, Yanagawa K, Yokoseki A, Kakita A, Takahashi H, Nishizawa M, Kawachi I. Potential role of CCR6+ T cells in inflammatory demyelinating diseases of central nervous system. *J Neuroimmunol* 2012;253:76.
11. Arakawa M, Toyosima Y, Saji E, Yanagawa K, Yokoseki A, Kakita A, Takahashi H, Nishizawa M, Kawachi I. Characteristic features of inflammatory demyelination and neurodegeneration in neuromyelitis optica spectrum disorder. *J Neuroimmunol* 2012;253:148.
12. Yokoseki A, Saji E, Arakawa M, Hokari M, Ishiguro T, Yanagimura F, Ishihara T, Okamoto K, Nishizawa M, Kawachi I. Relapse of multiple sclerosis in a patient retaining CCR7-expressing T cells in CSF under fingolimod therapy. *Multiple Sclerosis Journal* 2013,19:1230-1233. doi: 10.1177/1352458513481395.
13. Kawachi I, Kondo T. T lymphocytes: Helpers. *ENCYCLOPEDIA OF LIFE SCIENCES* 2013; Published online: September 2013. DOI: 10.1002/9780470015902.a0001224.pub3.
14. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Iizuka T, Kawachi I, Bataller L, Torrents A, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R, Graus F, Dalmau J. Late-onset anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology* 2013; 81(12):1058-1063.
15. 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, Nishizawa M, and Kawachi I. Hypertrophic pachymeningitis: significance of

myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody. *Brain* online 22 NOV 2013. DOI:10.1093/brain/awt314.

16. Saji E, Nishizawa M, and Kawachi I. Cortical degeneration in neuromyelitis optica: Potential pathogenesis of cognitive impairment. *Clinical and Experimental Neuroimmunology* 2013;4:162.
17. Kira J, Yamasaki R, Yoshimura S, Fukazawa T, Yokoyama K, Fujihara K, Ogino M, Yokota T, Miyamoto K, Niino M, Nomura K, Tomita R, Tanaka M, Kawachi I, Ohashi T, Kaida K, Matsui M, Nakatsuji Y, Ochi 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. *Clinical and Experimental Neuroimmunology* 2013. First published online: 21 NOV 2013. DOI: 10.1111/cen3.12071.
18. Kawachi I, Yokoseki A, Saji E, Arakawa M, Hokari M, Nishizawa M. Longitudinal flow cytometric profiles of immune cells in the cerebrospinal fluid and blood of patients with multiple sclerosis under fingolimod therapy. *Multiple Sclerosis Journal* 2013;19(S1):459.
19. Arakawa M, Saji E, Toyoshima Y, Hokari M, Yokoseki A, Kakita A, Takahashi H, Nishizawa M, Kawachi I. CNS pathology in neuromyelitis optica: region-dependent dynamics of aquaporin-4. *Multiple Sclerosis Journal* 2013;19(S1):330.
20. Niino M, 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. *BMC Neurology* 2014; Jan 6;14(1):3. doi: 10.1186/1471-2377-14-3.
- Kawachi I. Characteristic features of inflammatory demyelination and neurodegeneration in neuromyelitis optica spectrum disorder. The 11th International Congress of Neuroimmunology. Boston, USA. 2012年10月.
3. Izumi Kawachi, Kaori Yanagawa, Yasuko Toyoshima, Etsuji Saji, Musashi Arakawa, Akiko Yokoseki, Akiyoshi Kakita, Hitoshi Takahashi, Masatoyo Nishizawa. Absence of meningeal lymphoid neogenesis in neuromyelitis optica. 5th Joint Triennial Congress of the European and Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis. Amsterdam, The Netherlands. 2011年10月.
4. Etsuji Saji, Kaori Yanagawa, Yasuko Toyoshima, Musashi Arakawa, Akiko Yokoseki, Masatoyo Nishizawa, Izumi Kawachi. Possible association of retinal nerve fiber layer thinning with cognitive dysfunction in neuromyelitis optica. 5th Joint Triennial Congress of the European and Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis. Amsterdam, The Netherlands. 2011年10月.
5. Kawachi I, Yanagawa K, Saji E, Yokoseki A, Hokari M, Nishizawa M. Diagnostic dilemma of Japanese patients with AQP4 antibody. The 27th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS). Lion, France. 2012年10月.
6. Izumi Kawachi, Akiko Yokoseki, Etsuji Saji, Musashi Arakawa, Mariko Hokari, Masatoyo Nishizawa. Longitudinal flow cytometric profiles of immune cells in the cerebrospinal fluid and blood of patients with multiple sclerosis under fingolimod therapy. The 28th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS). Copenhagen, Denmark. 2013年10月.
7. Musashi Arakawa, Etsuji Saji, Yasuko Toyoshima, Mariko Hokari, Akiko Yokoseki, Akiyoshi Kakita, Hitoshi Takahashi, Masatoyo Nishizawa, Izumi Kawachi. CNS pathology in neuromyelitis optica: region-dependent dynamics of aquaporin-4. The 28th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS). Copenhagen, Denmark. 2013年10月.
8. Kawachi I, Saji E, Yanagawa K, Toyoshima Y, Arakawa M, Yokoseki A, Hokari M, Kakita A, Takahashi H, Nishizawa H. Possible role of subarachnoid space as the initiating site for triggering the immune-mediated injury in CNS

学会発表

1. Saji E, Arakawa M, Hokari M, Toyosima Y, Yanagawa K, Yokoseki A, Kakita A, Takahashi H, Nishizawa M, Kawachi I. Potential role of CCR6+ T cells in inflammatory demyelinating diseases of central nervous system. The 11th International Congress of Neuroimmunology. Boston, USA. 2012年10月.
2. Arakawa M, Toyosima Y, Saji E, Yanagawa K, Yokoseki A, Kakita A, Takahashi H, Nishizawa M,

- demyelinating diseases. The 5th Congress of the Pan-Asia Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (PACTRIMS). Beijing, China. 2012年9月.
9. Saji E, Yanagawa K, Toyoshima Y, Arakawa M, Yokoseki A, Hokari M, Nishizawa M, and Kawachi I. Characteristic features of cognitive dysfunction in neuromyelitis optica and multiple sclerosis. The 5th Congress of the Pan-Asia Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (PACTRIMS). Beijing, China. 2012年9月.
 10. Akiko Yokoseki, Etsuji Saji, Musashi Arakawa, Mariko Hokari, Masatoyo Nishizawa, and Izumi Kawachi. Optic Perineuritis-like Lesions in Neuromyelitis Optica: Radiological Assessments. The 6th Congress of the Pan-Asia Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (PACTRIMS). Kyoto, Japan. 2013年10月.
 11. Musashi Arakawa, Etsuji Saji, Yasuko Toyoshima, Mariko Hokari, Akiko Yokoseki, Akiyoshi Kakita, Hitoshi Takahashi, Masatoyo Nishizawa, Izumi Kawachi. Neuromyelitis Optica with Severe Progressive Cognitive and Psychiatric Impairment: Pathological Analysis of Three Autopsied Cases. The 6th Congress of the Pan-Asia Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (PACTRIMS). Kyoto, Japan. 2013年10月.
 12. Etsuji SAJI, Musashi ARAKAWA, Akiko YOKOSEKI, Mariko HOKARI, Yasuko TOYOSHIMA, Akiyoshi KAKITA, Hitoshi TAKAHASHI, Masatoyo NISHIZAWA, Izumi KAWACHI. Radiological and Pathological Analyses of Cortical Lesions in Inflammatory Demyelinating Diseases of the Central Nervous System. The 6th Congress of the Pan-Asia Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (PACTRIMS). Kyoto, Japan. 2013年10月.
 13. Mariko Hokari, Etsuji Saji, Akiko Yokoseki, Musashi Arakawa, Masatoyo Nishizawa, and Izumi Kawachi. Clinical Profiles of Elderly Patients with ADEM in A Japanese Cohort. The 6th Congress of the Pan-Asia Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (PACTRIMS). Kyoto, Japan. 2013年10月.
 14. Fumihiro Yanagimura, Izumi Kawachi, Etsuji Saji, Mariko Hokari, Akiko Yokoseki, Musashi Arakawa, Masatoyo Nishizawa. Paraneoplastic Anti-NMDA Receptor Encephalitis Presenting With Neuromyelitis Optica-Like Relapses. The 6th Congress of the Pan-Asia Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (PACTRIMS). Kyoto, Japan. 2013年10月.
8. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）
 - (1) 特許取得
なし
 - (2) 実用新案登録
なし
 - (3) その他
なし