

201324093B

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業

中枢・末梢連合脱髄症の診断基準作成と臨床疫学調査の実施による  
治療指針の確立

平成 24 年度～平成 25 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 26 (2014)年 5 月

## 目次

I. 総合研究報告書	1
中枢・末梢連合脱髄症の診断基準作成と臨床疫学調査の実施による治療指針の確立 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	14

総合研究報告書 概要版

中枢・末梢連合脱髄症の診断基準作成と臨床疫学調査の実施による  
治療指針の確立

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

中枢・末梢連合脱髄症(Combined central and peripheral demyelination: CCPD)は、中枢神経と末梢神経を侵す希少な難治性脱髄性疾患であり、原因不明で診断基準も存在しない。私たちは CCPD と考えられる患者で、中枢・末梢神経に共通して存在する neurofascin に対する血清抗体価が極めて高いことを発見した。本研究では CCPD 診断における抗 neurofascin 抗体の有用性を確認するとともに、CCPD の診断基準を暫定的に「MRI もしくは VEP で中枢神経に脱髄病巣を有し、末梢神経伝導検査で、脱髄所見を認める症例」とし、全国臨床調査を実施した。前年度では、CCPD 症例における血清抗 neurofascin 抗体を、まず 1) cell-based assay, Rat recombinant NF155 protein を用いた ELISA 法で測定し、さらにより精度の高い抗体検査法を確立すべく、2) Flow cytometry を用いた抗 NF155 抗体・抗 NF186 抗体測定、3) Human recombinant NF155 protein を用いた ELISA 法、について測定を行った。

結果

全国臨床調査では 38 症例が確認された。発症時の平均年齢は  $32.3 \pm 14.2$  歳で、男女比は 1:2.8 であった。初発症状は中枢神経症状、末梢神経症状、同時または連続発症は、それぞれ 34%(13/38)、45%(17/38)、21%(8/38)であった。臨床症状は何らかの筋力低下、感覚障害が約 90%で確認され、視力障害を 45%に認めた。髄液蛋白は 71% (27/38)で上昇している一方で、オリゴクロナールバンドの陽性率は 7.7%(2/26)にとどまった。MRI 上大脳病変は 71% (27/38)、脊髄病変は 74% (28/38)に認めた。治療はステロイドおよび、大量免疫グロブリン療法を中心に行われ、限定的であるが効果を認めた。

抗体測定では、1) 2) 3)ともに複数の CCPD, CIDP, GBS, MS, その他のニューロパチー、健常者を対象に評価した。1)では、7 例の CCPD 症例で血清抗 neurofascin 抗体を測定したところ、陽性率は cell-based assay で 71%(5/7)、ELISA (cut-off 値 0.435)で 86% (6/7)であった。しかし 2)Flow cytometry 法を利用して抗 NF155 抗体を測定した結果、1)で検討した CCPD 症例で血清が確保できた 6 例のうち、陽性は 2 例のみであった。その他の炎症性脱髄性疾患、健常対照はいずれも陰性であった。また、後に新規で測定した CIDP 症例で 1 例陽性となった。抗 NF155 抗体陽性の 2 症例はいずれも抗 NF186 抗体価は陰性であった。3) Human recombinant NF155 protein を用いた ELISA 法では、1)で検討した CCPD 症例で血清が確保できた 5 例のうち、陽性は 2 例にとどまった。陽性の 2 例は flow cytometry 法で陽性を確認した症例であった。その他の炎症性脱髄性疾患、健常対照は 1 例を除きいずれも陰性であった。今後は引き続きより精度の高い neurofascin 抗体測定方法を行うべく、さらに症例数を集めて検討が必要である。

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

名古屋大学環境医学研究所神経免疫学・教授 錫村明生  
近畿大学神経内科・教授 楠 進  
九州大学大学院医学研究院臨床神経生理学・教授 飛松省三  
九州大学大学院医学研究院神経内科学分野・共同研究員 河村信利  
九州大学大学院医学研究院神経内科学分野 学術研究員 松下 拓也  
九州大学大学院医学研究院神経内科学分野 助教 松瀬 大

#### A. 研究目的

中枢・末梢連合脱髄症(Combined central and peripheral demyelination : CCPD)は、原因不明の希少な難治性疾患である。本症は、脱髄性疾患の中でも中枢神経のみを侵す多発性硬化症(multiple sclerosis : MS), 末梢神経のみを侵すギラン・バレー症候群(Guillain-Barré syndrome : GBS)や慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー(chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy : CIDP)とは異なり、中枢神経と末梢神経を同時に侵すのが大きな特徴である。欧米の大学病院神経内科では年間1~6例の新規患者がいるとの報告もあるが、我が国では調査されたことがない。世界的にみても診断基準は存在せず、大規模な臨床疫学調査は実施されていない。大量ステロイド療法が無効で血漿交換が著効した症例を認めることから、中枢神経と末梢神経に共通して存在する分

子に対する自己抗体等の液性因子の関与が示唆されているが、原因は全く不明である。

私たちは、多数の脱髄性疾患患者血清の自己抗体探索により、中枢神経と末梢神経と同時に脱髄をきたした患者でのみ、中枢・末梢神経に共通して存在する neurofascin に対する抗体価が極めて高いことを発見した。このような高力価の抗 neurofascin 抗体は、多数例の MS や視神経脊髄炎(neuromyelitis optica : NMO), GBS, CIDP, その他の神経疾患, 健常対照ではほとんどみられず, CCPD に特異的な自己抗体である可能性が考えられた。このことは, CCPD が MS や CIDP などの中枢神経あるいは末梢神経に限局した脱髄性疾患とは異なる独立した一疾患単位であることを強く示唆する。

そこで、本研究では CCPD と考えられる症例で血清抗 neurofascin 抗体を測定し、他の脱髄性神経疾患とも比較することでその有用性を確認するとともに、CCPD の臨床症状、血液・髄液検査所見、画像・生理学的検査所見、治療反応性、予後の実態を明らかにするため、CCPD の暫定的な診断基準を作成して、全国臨床調査を実施した。



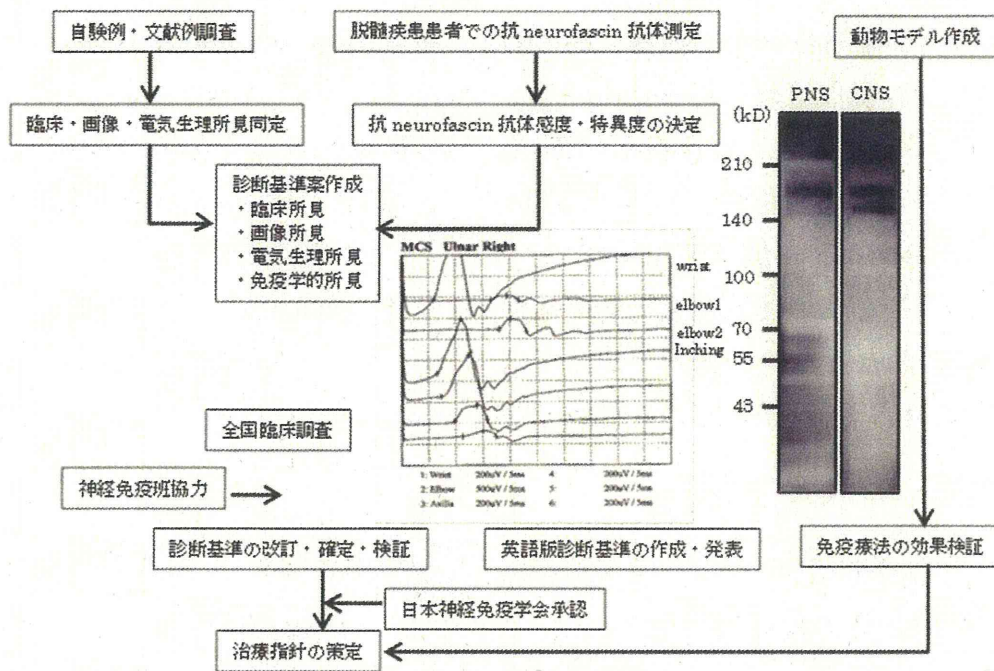


図 1. 研究の流れ図

**CCPD 暫定診断基準**

<疾患概念> 同一症例に中枢神経と末梢神経の脱髄炎が生じる疾患

<基準>

- ① MRI 上明らかな T2 高信号病巣を脳（白質）もしくは脊髄に認める．あるいは視神経に MRI または視覚誘発電位（VEP）で異常を認める．
- ② 末梢神経伝導検査で脱髄に合致する伝導遅延・伝導ブロック・時間的分散を認める．
- ③ 原因疾患が明らかでない．

神経ボレリア感染症などの感染症，神経サルコイドーシスや神経ベーチェット病，関節リウマチなど炎症性・自己免疫性，ビタミン欠乏症や慢性アルコール中毒などの代謝性疾患，白質ジストロフィー症などの遺伝子疾患のように，中枢神経と末梢神経の両者を侵す原因の明らかなものは含めない．

慢性虚血性変化と思われる非特異的 MRI T2 高信号病巣は含めない．

糖尿病に伴うニューロパチーのように末梢神経障害の原因が明らかなものは含めない．

なお，発症の様式は，急性（1 週間以内にピーク），亜急性（1 カ月以内にピーク），慢性（1 カ月を超えてピーク）でもよい．

〈神経伝導検査 適格基準〉

正中神経，尺骨神経，脛骨神経において少なくとも 2 つの神経において，脱髄を示唆する所見（遠位潜時の延長，神経伝導速度の延長，伝導ブロック，時間的分散，F 波潜時の延長）を認める症例

## B. 研究方法

### 1) CCPD 全国臨床調査

CCPD の診断基準を暫定的に定め（上記），平成 19 年 1 月 1 日から平成 23 年 3 月 31 日の期間にかけて，神経

内科医もしくは小児神経専門医を受診し，上記診断基準を満たした症例を対象とした全国アンケート調査を実施した．一次調査の回答率は 50.3%（672/1332）で，施設 41 施設において，

55 症例が確認された。症例を有する施設に、詳細な情報を得るためのアンケート用紙を送付したところ、38 施設 (92.7%) から返信があり、結果、52 症例 (94.5%) の臨床情報を得た。その後、神経伝導速度検査の適格基準 (別記) を満たさないなどの不適格症例 14 例を除外し、最終的に 38 症例で検討した。

## 2) CCPD 診断における抗 neurofascin 抗体の有用性の検討

### a) cell-based assay および Rat recombinant NF 蛋白を使用した ELISA 法による NF155 抗体測定

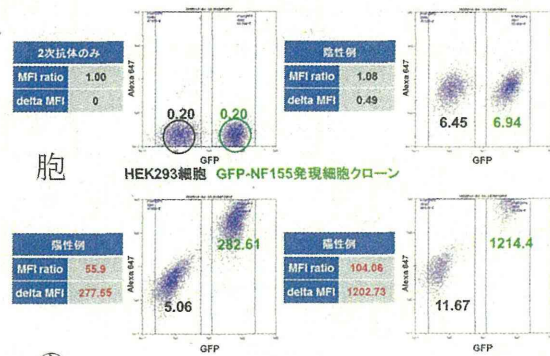
まず最初に CCPD7 例, CIDP16 例, MS/ NMO20 例, GBS20 例, その他の末梢神経疾患 21 例, 健常者 23 例の血清中における抗 NF155 抗体の陽性率を ELISA 法および cell-based assay で確認した。ELISA 法では Rat recombinant NF 蛋白を使用し, Cut-off 値を, ROC 曲線より 0.435 とした。cell-based assay では Human recombinant NF155 タンパク発現遺伝子を導入, 培養した HEK293 細胞と患者血清の反応性を確認した。

### b) Flow cytometry を用いた抗 NF155 抗体・抗 NF186 抗体測定系

a) の結果を踏まえ, 定性的な cell-based assay よりも情報量が多く多検体の処理が可能な抗 NF 抗体測定

系を flow cytometry を用いて開発した。

Negative control の HEK293 細胞と GFP-NF155 発現細胞を 1:1 で混合し, 20 倍に希釈したヒト血清と抗原抗体反応を行い, 続いて蛍光 2 次抗体の Alexa 647 anti-human IgG antibody で二次染色を行った。フローサイトメーターを用いて, 染色後の細



胞の蛍光強度を測定した。

図 2. Flow cytometry を用いた抗 NF155 抗体測定

図 2 左上が, 血清を当てていない細胞での flow cytometry の結果である。横軸は GFP の蛍光強度であるが, 通常の HEK 細胞と, GFP-NF155 発現クローンの細胞集団を分離すること可能である。縦軸は Alexa 647 の蛍光強度であり, この場合はいずれの細胞集団も Alexa647 の蛍光を認めないため低値となっている。右上は陰性例。GFP-NF155 発現細胞における Alexa647 の蛍光強度は, 左上の二次抗体のみの例よりも上昇しているが,



HEK 細胞の Alexa647 蛍光強度も同程度上昇していることから、この上昇は非特異的な反応である。下段は陽性例。右下は GFP-NF155 発現細胞における Alexa647 の蛍光強度は 282.61 であり、HEK 細胞における Alexa647 の蛍光強度は 5.06 であるため ratio は 55.9, delta は 278 となり、先程の陰性例と比較するといずれも高値を示している。

今回は GFP-NF155 発現細胞における Alexa647 の蛍光強度と通常の HEK 細胞における Alexa647 の蛍光強度の比(ratio)もしくは差(delta)をとって評価した。なお、カットオフ値は健常対照の平均+5SD とした。

#### c) Human recombinant NF155 protein を用いた ELISA 法による抗体測定

より特異的な抗原抗体反応を確認する目的で、抗原を R&D systems 社の rat recombinant NF155 protein から OriGene 社の human recombinant NF155 protein へ変更して ELISA 法を施行した。

CCPD 5 例, CIDP 13 例, GBS 12 例, MS 17 例, 健常対照 10 例に対して ELISA 法で抗 NF155 抗体を測定した。

(倫理面への配慮)

本研究は九州大学倫理委員会の承認を受けて実施した。「疫学研究に関する倫理指針」の「第3. インフォームドコンセント等」に則り、目的、連絡先などを含んだ本研究の情報を Web サイト (九州大学神経内科ホームページ内) における提示により周知した上で調査票を発送した。対象となる患者の診療記録より調査票に基づき情報を収集 (既存資料記録などを抽出, 加工) する。この過程において、得られた情報は、決して外部に流出しないよう、厳重に保管する。個人情報管理責任者は九州大学神経内科教授吉良潤一とした。臨床情報の収集にあたっては個人が同定される情報は提供を受けない。その公表 (学会発表や論文発表) に際しては、被検者の個人名が特定できないようプライバシーの保護に配慮する。

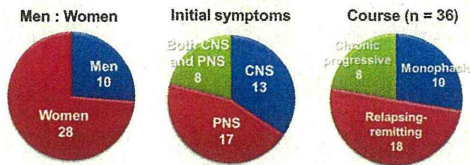
### C. 研究結果

#### 1) CCPD 全国臨床調査

発症時の平均年齢は  $32.3 \pm 14.2$  歳で、男女比は 1:2.8 であった。初発症状は中枢神経症状, 末梢神経症状, 同時または連続発症は、それぞれ 34%(13/38), 45%(17/38), 21%(8/38) であった。経過は、単相性 26% (10/38), 再発性 47% (18/38), 慢性進行性 21% (8/38), 不明 5% (2/38) であった。

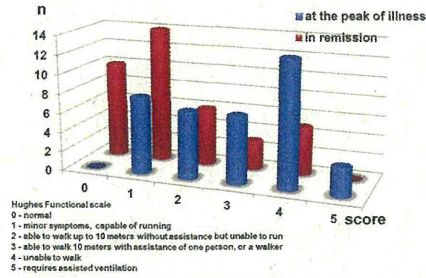
### Basic data

Age at onset, y (mean ± SD) : 32.3 ± 14.2

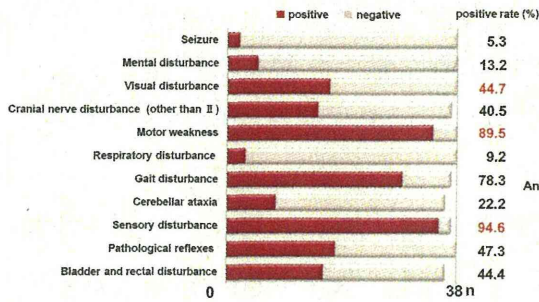


Abbreviations: CNS = central nervous system, PNS = peripheral nervous system

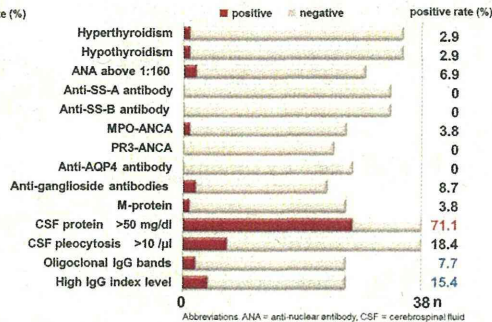
### Hughes Functional Scale Grade



### Clinical Symptoms

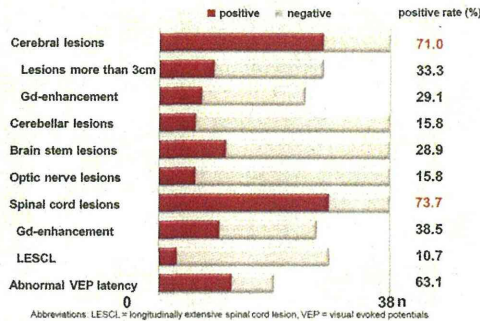


### Blood and Cerebrospinal Fluid Test



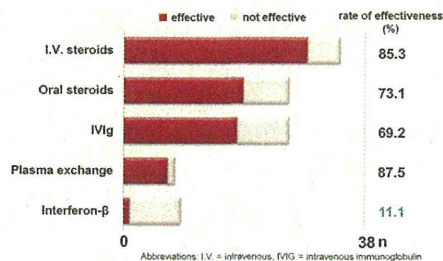
Abbreviations ANA = anti-nuclear antibody, CSF = cerebrospinal fluid

### MRI-VEP



Abbreviations: LESCL = longitudinally extensive spinal cord lesion, VEP = visual evoked potentials

### Treatment



Abbreviations: I.V. = intravenous, IVIg = intravenous immunoglobulin

### 全国臨床疫学調査結果

臨床症状については何らかの筋力低下、感覚障害が約 90%で確認され、視力低下を 45% (17/38)に認めた。その他、病的反射は 47% (18/38)、膀胱直腸障害は 44% (16/36)、視神経以外の脳神経症状は 41% (15/37)、小脳失調は 22% (8/36)、呼吸障害は 9.2% (3/38)に認めた。

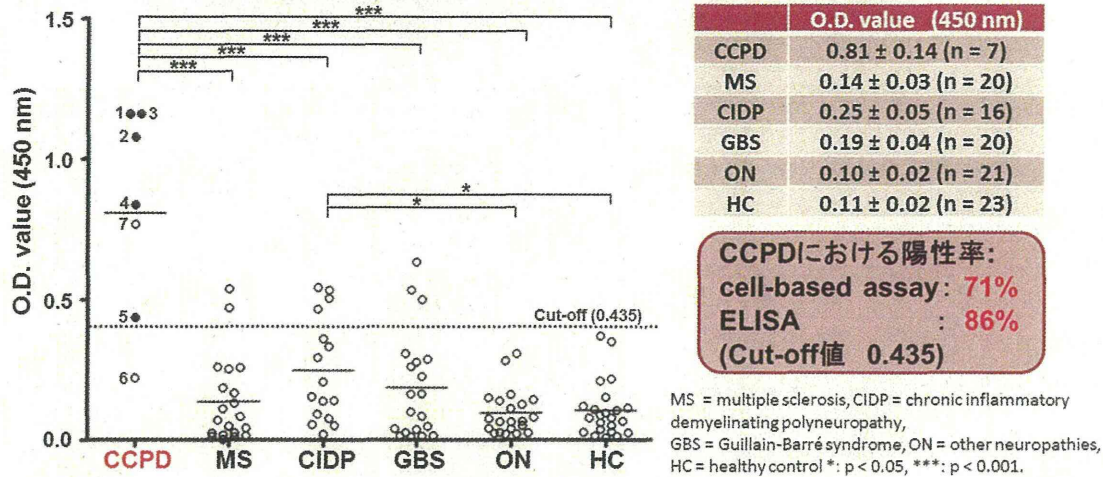
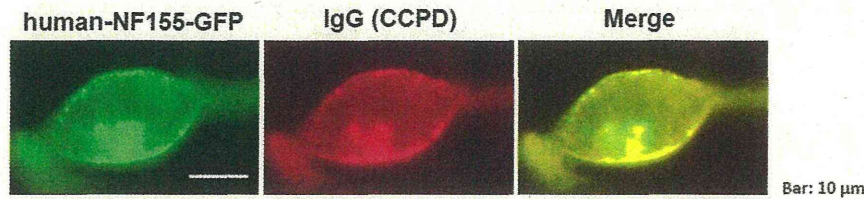
髄液蛋白は 71 % (27/38)で上昇していた一方で、オリゴクロナールバンドの陽性率は 7.7%(2/26)、IgG index 高

値は 15% (4/26)にとどまった。また抗 AQP4 抗体は検出されなかった。

MRI 上、大脳病変は 71% (27/38)、脊髄病変は 74% (28/38)に認めた。

治療はステロイドおよび、大量免疫グロブリン療法を中心に行われ、限定的であるが効果を認めた。症例数は限られているが、血漿交換は有効率 88% (7/8)と高かった。





#### cell-based assay, ELISA

炎症性脱髄性疾患における抗NF抗体の陽性率を、ヒトリコンビナントNF155蛋白を強制発現させたcell-based assayおよびラットコンビナントNF蛋白を用いたELISAで確認

#### 2) CCPD 診断における抗 neurofascin 抗体の有用性の検討

Rat recombinant を用いた ELISA 法では CCPD 症例 7 例における抗 NF 抗体陽性率は 86% であった。その他の炎症性脱髄性疾患症例および健常者の陽性率は、MS/NMO 10%、CIDP 25%、GBS 15%、その他の末梢神経疾患 0%、健常者 0% であった。cell-based assay では CCPD 症例における陽性率は 71% で、その他の疾患の症例および健常者ではすべて陰性であった。

上記の結果を踏まえ、Flow cytometry を用いた抗 NF155 抗体・抗 NF186 抗体測定系での検討を行っ

た。CCPD 6 例、CIDP 9 例、GBS 10 例、その他のニューロパチー 17 例、MS 17 例、健常対照 10 例に対して flow cytometry 法を利用して抗 NF155 抗体を測定した結果を図 3 (上) へ示す。前年度までに報告した CCPD 症例で血清が確保できた 6 例のうち、陽性は 2 例のみであった。その他の炎症性脱髄性疾患、健常対照はいずれも陰性であった。後に新規で測定した CIDP 症例で 1 例陽性となった。

抗 NF186 抗体についても同様の手技を用いて検査を行った。結果は図 3 (下) へ示す。MFI ratio では 2 例の CCPD 症例および、その他のニューロパチー症例 1 例が、delta MFI では 2

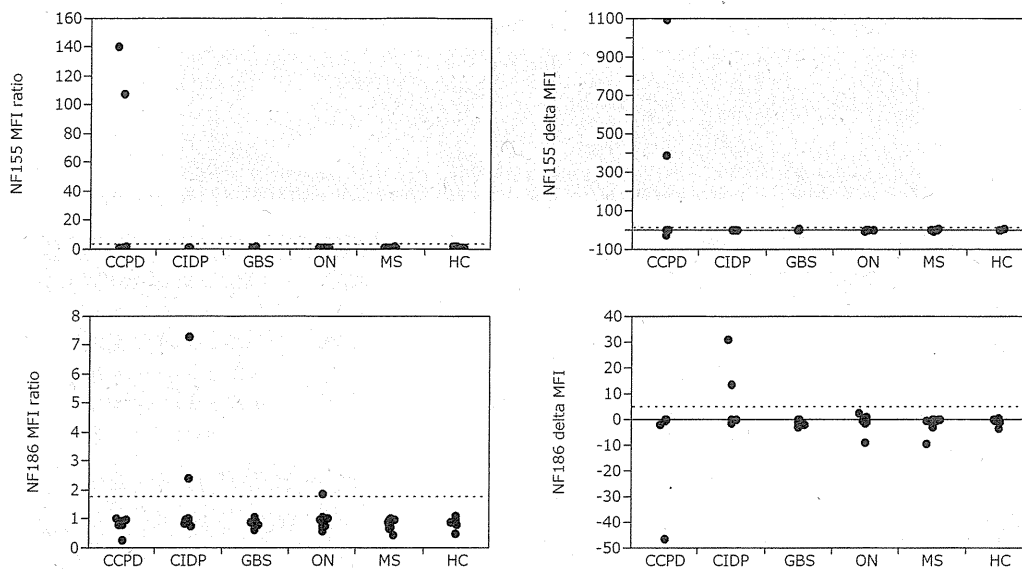


図 3. Flow cytometry 法を利用した抗 NF155 抗体・抗 NF186 抗体測定

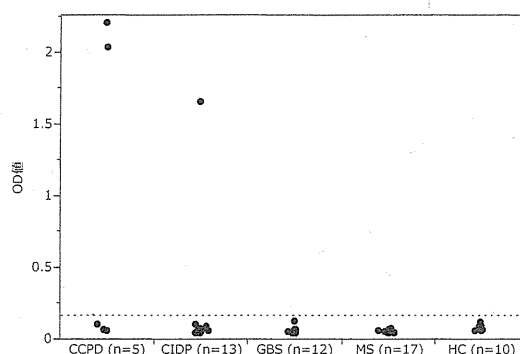
例の CCPD 症例のみが陽性となった。なお、抗 NF155 抗体陽性の 2 症例はいずれも抗 NF186 抗体価は陰性であった。

Human recombinant NF155 protein を用いた ELISA 法にても検討を行った。CCPD 5 例、CIDP 13 例、GBS 12 例、MS 17 例、健常対照 10 例に対して ELISA 法で抗 NF155 抗体を測定した結果図 4 へ示す。前年度までに報告した CCPD 症例で血清が確保できた 5 例のうち、陽性は 2 例にとどまった。残りの 3 症例は以前の rat recombinant NF155 protein (R&D systems) で測定した際に陽性であった症例であった。陽性の 2 例は flow cytometry 法で陽性を確認した症例であった。その他の炎症性脱

髓性

疾患、健常対照は 1 例を除きいずれも陰性であった。この抗 NF155 抗体陽性 CIDP 症例については、前述の flow cytometry 法施行時の CIDP 群には含まれていなかったが、後に flow cytometry 法でも陽性であることを確認した。また rat CNS tissue lysate と反応し NF155 と思われる箇所にもバンドを形成した。

図 4. Human recombinant NF155 protein を用いた ELISA 法



### 3) その他の成果

アトピー性脊髄炎 (atopic myelitis : AM) と MS の誘発電位検査を比較し, AM のほうが中枢に加え末梢神経障害を合併している頻度が高いことが, 体性感覚誘発電位 (somatosensory evoked potentials : SEP), 運動誘発電位 (motor evoked potentials : MEP) にて示唆された。

中枢および末梢ミエリンに局在する糖脂質であるガラクトセレブロシド抗体陽性の急性散在性脳脊髄炎 (acute disseminated encephalomyelitis : ADEM) の 4 例を精査し, ステロイド抵抗性であり, 3 例は末梢神経障害も伴っている (1 例は不明) こと, IVIG が有効な例があることを報告した。中枢と末梢の脱髄にガラクトセレブロシド抗体が関与する可能性が考えられた。

また, 抗 AQP4 抗体陽性の NMO spectrum disease (NMOSD) に末梢神経障害を伴った症例について詳細を報告した。

### D. 考察

全国臨床疫学調査の結果, 若年女性に好発する, 視神経炎が好発部位であるなど, MS と類似する所見を認める一方で, OCB や IgG index の陽性率は低かった。使用症例は 9 例と少数であったが, インターフェロン  $\beta$  の再発

予防効果は 11%(1/9) と低く, 増悪例が 2 例確認された。この点も CCPD が MS と異なる, 独立した疾患であることを示唆している。なお, インターフェロン  $\beta$  に関連した末梢神経障害も報告されていることから, 同薬の影響により, 末梢神経障害が増悪した可能性はある。視神経障害が 45% にみられたが, 抗 AQP4 抗体は検出されず, LESCL も 10% (3/28) に留まることから NMO とは異なる病態生理と推察する。その他, AM や ADEM, NMOSD においても, 中枢, 末梢双方に脱髄病巣が認められる症例が存在することを確認しており, NF 抗体との関連等を今後詳細に評価予定である。今後, 更なる症例を蓄積し, 臨床症候, 病態生理の両面を考慮した質の高い CCPD 診断基準の作成を目指す。

CCPD 診断における抗 neurofascin 抗体の有用性を確認した neurofascin には 186 と 155 という 2 つの主要なアイソフォームが存在する。neurofascin 186 (NF186) はランビエ絞輪部の軸索側から発現し, Na<sup>+</sup>チャンネルを絞輪部にとどめる役割を担っている。傍絞輪部では neurofascin155 (NF155) が, 髓鞘形成細胞より発現している。NF155 は軸索膜から発現している Contactin-1 および Caspr と結合して septate-like junction を形成し, 軸索と髓鞘形成細



胞を結合するとともに、絞輪部の Na<sup>+</sup>チャンネルと juxta 傍絞輪部の電位依存性 K<sup>+</sup>チャンネルを隔てている。以上のように neurofascin はランビエ絞輪の形成に必要なタンパクであるため、NF155 が自己抗体により障害されることで、跳躍伝導が障害される可能性は十分想定される。今後、NF186、NF155 がどのように CCPD の病態に関連しているかを確認するため、動物モデルでの *in vivo* の評価が必要になると考える。検査方法に関しては、定量性、簡便性を目的として目視による cell-based assay から flow cytometry 法を採用したが、結果、これまで陽性としていた CCPD 症例が一部陰性となった。目視による cell-based assay では、非特異的な反応か真の反応かの区別が測定者の主観に依存するため、多少なりとも臨床情報などのバイアスがかかっていた可能性はある。また目視法では Alexa594 を使用していたが、flow cytometry 法ではより高い stain index を有する Alexa 647 を使用したことも異なる結果が得られた要因の一つかもしれない。

抗 NF186 抗体測定においても一部陽性者を認めたが、その値は抗 NF155 抗体陽性者でみられたような著明な上昇ではなかった。使用する細胞が異なるため一概には言えないが、病的意

義の判断には慎重を要する。また抗 NF186 抗体測定は flow cytometry 法でしか行っていないため、今後は ELISA 法を含めた別の検査系での評価を行う必要がある。

平成 25 年度から OriGene 社の human recombinant NF155 protein へ変更して ELISA 法を施行したところ、前年度までに陽性と報告していた症例の一部は陰性となった。

前年度まで使用していた R&D systems 社の rat recombinant NF155 protein は NS0 murine myeloma cells から発現、精製したものである。Ng らは、R&D systems 社の rat recombinant NF155 protein を用いて ELISA 法を行った場合に非特異的反応が増加することを指摘している。その原因として Ng らは、動物種の問題よりも、NS0 murine myeloma cells より発現した蛋白は培養の状況によっては異常な糖化が生じることを重要視しており、結果として非特異的な免疫原性を獲得している可能性があることを指摘している。

当科では rat CNS tissue lysate と rat PNS tissue lysate に対する CCPD 症例血清の反応を確認したところ、flow cytometry 法と human recombinant NF155 protein を用いた ELISA 法いずれも陽性の 2 例については NF155 に相当するバンドが出

現したが、その他の症例ではバンドは検出されなかった。

これらの知見を総合すると、これまで陽性と判断していた CCPD 症例の一部では NS0 murine myeloma cells 由来の rat recombinant NF155 protein との非特異的な反応をみていた可能性が高い。なお、新たに発見された CIDP 症例では rat CNS lysate に対して NF155 に相当するバンドが出現することを確認した。

#### E. 結論

CCPD における、抗 NF155 抗体の陽性率を確認し、その有用性を示すことができた。全国臨床疫学調査を行い、38 例の CCPD 症例から、その臨床像を確認することができた。稀な症例ではあるものの、CCPD は MS や CIDP、GBS とは異なる独立した疾患である可能性がある。CCPD に対するインターフェロン  $\beta$  の再発予防効果は 11%(1/9)と低く、増悪例が認められたことから、治療方針を決定する上で、MS と CCPD を鑑別することは非常に重要である。患者中の抗 NF155 抗体が CCPD の病態生理の本態であれば学術的にも社会的にも大変意味のある発見であると考えられる。しかしながら、明確な診断基準作成には更なる症例の蓄積が必要と考える。

また今後は、より感度、特異度を高

めつつ、かつ簡便な検査を進める必要がある

以上より、全国調査の結果から、CCPD 発症には MS や CIDP、GBS とは異なる病態生理が関連している可能性がある。また抗 neurofascin 抗体は CCPD における有用な診断ツールになりうる。しかしながら、CCPD に占める抗体陽性割合は、当初想定していたよりは低い可能性がある。また CIDP 症例での陽性例も確認され、抗 neurofascin 抗体陽性を示す疾患群の特徴やそのスペクトラムについては引き続き検討が望まれる。

#### F. 研究発表

原著論文

- 1) Hagiwara K, Ogata K, Okamoto T, Uehara T, Hironaga N, Shigeto H, Kira J-I, Tobimatsu S: Age-related changes across the primary and secondary somatosensory areas: An analysis of neuromagnetic oscillatory activities. Clin Neurophysiol 2014; 125: 1021-29.
- 2) Kawamura N, Yamasaki R, Yonekawa T, Matsushita T, Kusunoki S, Nagayama S, Fukuda Y, Ogata H, Matsuse D, Murai H, Kira J. Anti-neurofascin antibody in patients with combined central and peripheral demyelination. Neurology 2013;81:714-22.

3) Kanamori Y, Isobe N, Yonekawa T, Matsushita T, Shigeto H, Kawamura N, Murai H, Tobimatsu S, Kira J-I. Multimodality evoked potentials for discrimination of atopic myelitis and multiple sclerosis. Clin Exp Neuroimmunol 2013; 4: 29-35.

4) Kusunoki S. Autoantibodies in neuroimmunological diseases: relevance of fine specificity. Exp Neurol 2013; 250: 219-220.

5) Kitada M, Suzuki H, Ichihashi J, Inada R, Miyamoto K, Takahashi T, Mitsui Y, Fujihara K, Kusunoki S. Acute combined central and peripheral demyelination showing anti-aquaporin 4 antibody positivity. Intern Med 2012; 51: 2443-2448.

6) Samukawa M, Hirano M, Tsugawa J, Sakamoto H, Tabata E, Takada K, Kuwahara M, Suzuki S, Kitada M, Yamada T, Hara H, Tsuboi Y, Nakamura Y, Kusunoki S. Refractory acute disseminated encephalomyelitis with anti-galactocerebroside antibody. Neurosci Res 2012; 74: 284-289.

#### 総説

1) 飛松省三: 視床障害の症候 体性感覚障害. Clinical Neuroscience, 2013; 31: 93-95.

#### 学会発表

1) 緒方英紀, 松瀬大, 河村信利, 山崎亮, 米川智, 今村志穂子, 松下拓也, 楠進, 錫村明生, 吉良潤一. 中枢・末梢連合脱髄症における抗 neurofascin 抗体陽性率の検討および全国臨床疫学調査: 第 54 回 日本神経学会学術大会. 2013.5.30 東京

2) 緒方英紀, 松瀬大, 松下拓也, 河村信利, 山崎亮, 飛松省三, 楠進, 錫村明生, 吉良潤一. 中枢・末梢連合脱髄症における全国臨床調査報告および抗 neurofascin 抗体陽性率の検討: 第 24 回 日本末梢神経学会学術集会. 2013.8.23 新潟

3) 寒川真, 平野牧人, 津川潤, 阪本光, 田畑絵美, 高田和男, 桑原基, 山藤聖子, 加藤茉里, 山田達夫, 原英夫, 坪井義夫, 中村雄作, 楠進. 抗 galactocerebroside 抗体陽性で末梢神経障害を合併した急性散在性脳脊髄炎の臨床的特徴: 第 24 回日本末梢神経学会学術集会. 2013.8.23-24 新潟

4) Ogata H, Yamasaki R, Matsuse D, Kawamura N, Yonekawa T, Matsushita T, Imamura S, Kusunoki S, Nagayama S, Fukuda Y, Murai H, Kira JI. Combined Central and Peripheral Demyelination: Diagnostic Value of Anti-Neurofascin Antibody and the



First Nationwide Survey In Japan :  
the 6th Pan-Asian Committee for  
Treatment and Research in Multiple  
Sclerosis 2013.11.8 Kyoto.

5) Samukawa M, Hirano M,  
Tsugawa J, Sakamoto H, Tabata E,  
Takada K, Kuwahara M, Suzuki S,  
Kato M, Yamada T, Hara H, Tsuboi  
Y, Nakamura Y, Kusunoki S.

Effectiveness of repeated  
intravenous immunoglobulin  
therapy for refractory acute  
disseminated encephalomyelitis  
associated with

anti-galactocerebroside antibody.  
2013 Annual Meeting of the  
American Neurological Association,  
New Orleans, USA, October 13-15,  
2013.

#### G. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許所得  
なし.
2. 実用新案登録  
なし.
3. その他  
なし.

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
飛松省三	視床障害の症候体性感覚障害		Clinical Neuroscience.	中外医学社	東京	2013	93-95

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hagiwara K, Ogata K, Okamoto T, Uehara T, Hironaga N, Shigeto H, <u>Kira J-I</u> , <u>Tobimatsu S</u>	Age-related changes across the primary and secondary somatosensory areas: An analysis of neuromagnetic oscillatory activities.	<i>Clin Neurophysiol</i>	125(5)	1021-1029	2014
<u>Kawamura N</u> , Yamaaki R, Yonekawa T, <u>Matsushita T</u> , <u>Kusunoki S</u> , Nagayama S, Fukuda Y, Ogata H, <u>Matsuse D</u> , Murai H, <u>Kira J</u>	Anti-neurofascin antibody in patients with combined central and peripheral demyelination.	<i>Neurology</i>	81(8)	714-722	2013
Kanamori Y, Isobe N, Yonekawa T, <u>Matsushita T</u> , Shigeto H, <u>Kawamura N</u> , Murai H, <u>Tobimatsu S</u> , <u>Kira J-I</u>	Multimodality evoked potentials for discrimination of atopic myelitis and multiple sclerosis.	<i>Clin Experimental Immunol</i>	4(1)	29-35	2013
<u>Kusunoki S</u>	Autoantibodies in neuroimmunological diseases; relevance of fine specificity.	<i>Exp Neurol</i>	250	219-220	2013
Kitada M, Suzuki H, Ichihashi J, Inada R, Miyamoto K, Takahashi T, Mitsui Y, Fujihara K, <u>Kusunoki S</u>	Acute combined central and peripheral demyelination showing anti-aquaporin 4 antibody positivity.	<i>Intern Med</i>	51(17)	2443-2448	2012

Samukawa M, Hirano M, Tsugawa J, Sakamoto H, Tabata E, Takada K, Kuwahara M, Suzuki S, Kitada M, Yamada T, Hara H, Tsuboi Y, Nakamura Y, Kusunoki S.	Refractory acute disseminated encephalomyelitis with anti-galactocerebroside antibody.	<i>Neurosci Res</i>	74(3-4)	284-289	2012
--	--	---------------------	---------	---------	------



