

にボツリヌス療法を実施したが、リハビリテーション併用によりボツリヌス治療前とほぼ同程度の歩行機能が維持できていたため、本人の希望により、本年度にボツリヌス治療は実施しなかった。今後、適応症例を検討し実施していきたいと考えている。

## E. 結論

本年度はこれまでの当科での当科のHAM患者の実態を調査し治療内容を検討した。今後の新規治療薬の対象となり得る患者を検討する上でも必要と考えられた。

カルテ検索が可能な1992年1月より2013年1月20日現在までに当科で診断、治療を行った症例は21例(男性9例,女性12例)であった。そのうち現在も当科へ通院・入院などの治療継続中の症例は14例で、過去5年間(2007年4月1日から2012年3月20日)で新たにHAMと診断した症例は6例(内、現在通院中は5例)であった。

現在通院中の14例について経口ステロイドおよびパルス療法はほぼ全例で実施されていた。効果については運動機能に関して納の運動障害重症度でgrade1以上の改善を得られた例はなかったが、自覚的な運動障害や感覚障害などに対する効果はあり、治療効果判定の評価スケールが必要と考えられた。

インターフェロン療法については長期にわたる治療となるため対員や費用など

患者負担の点を考え、より積極的な適応となる症例を決定していく必要がある。

アリナミン静注療法は副作用の懸念が少なくと考えられ今後症例の蓄積により効果についての検討を重ねたい。

痙縮に対する治療としてボツリヌス療法を実施した。現在のところ1例のみであり今後適応症例およびボツリヌス施注の対象となる筋の選択および治療効果の評価法について検討を進める。

## F. 健康危惧情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

なし

### 2. 学会発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況(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

## HAM における歩行臨床評価と歩行改善プログラムに関する研究

研究分担者 氏名 : 中島孝  
所属機関 : 国立病院機構新潟病院  
職名 : 副院長

研究協力者 氏名 : 遠藤寿子  
所属機関 : 国立病院機構新潟病院神経内科  
役職 : 神経内科医師  
氏名 : 池田哲彦  
所属機関 : 国立病院機構新潟病院神経内科  
役職 : 神経内科医長  
氏名 : 猪爪陽子  
所属機関 : 国立病院機構新潟病院リハビリテーション科  
役職 : 理学療法士長

### 研究要旨

HAM の治療は大きく、炎症の活動性コントロールと症状コントロール・リハビリテーションにわけられるが、両者とも、臨床症状の改善効果を評価するためには、HAM の歩行評価方法の確立が必要である。本研究では「HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) 患者を対象とした専用ホイスト装着歩行プログラムによる歩行改善効果に関するベースライン対照多施設共同探索試験 (HHH-1001 試験)」を計画実施することで、HAM 患者のホイストを用いた歩行評価方法を検討した。Hoist 歩行プログラムにより HAM 患者の歩行が改善する予備的なデータが得られた。歩行練習により改善効果はプラトーに達するが、前半の歩行改善効果の要因は Hoist 立位と歩行に対する慣れ現象と推定され、後半は廃用症候群の改善によると考えられた。HAM 患者の根本的な機能回復のためには、HAL を利用した歩行練習プログラムを行うと同時に、抗ウイルス薬、抗体薬、抗炎症薬との combined therapy (複合療法) も必要と考えられた。

### A. 研究目的

HAM は脊髄症により、歩行障害、感覚障害、自律神経障害を引き起こす進行性の難病である。HAM は HTLV-1 キャリア、ATL の分布と一致して分布 (日本、カリブ海沿岸諸国、南アメリカ、アフリカ、南インド、イラン内陸部などと移民を介して、ヨーロッパ諸国、アメリカ合衆国) しており、治療法の開発研究は世界的な課題である。日本では、HTLV-1 抗体陽性者が生涯に HAM を発症する可能性は 0.25% であり、HTLV-1 感染の予防のために 1986 年 11 月より日赤血における抗 HTLV-1 抗体スクリーニングが開始され、

2011 年より母児間感染を防ぐための全妊婦を対象とする HTLV-1 抗体検査開始されている (難病情報センター、<http://www.nanbyou.or.jp> の情報を元に作成)。

HAM の治療のポイントは二つにわけられる。一つは脊髄の炎症の活動性のコントロールであり、インターフェロン $\alpha$ 、副腎皮質ホルモンが使われるが、抗ウイルス療法 (抗 CCR4 抗体を含む) が重要である。二つ目は脊髄症による運動症状コントロール・リハビリテーションである。薬剤にしてもリハビリテーションにしても、臨床症状の改善効果を評価するためには、HAM におけ

る歩行評価方法の確立が必要である。

本分担研究では、歩行評価法として、被検者の安全性を満たし、再現性があり、本来の歩行能力に対応した計測方法について検討し、Hoistによる歩行改善効果を検討した。

## B. 研究方法

HAM 患者に対する、歩行評価（歩行スピード、cadence、歩行持久力）方法の研究、安全な歩行訓練の方法の研究、test-retest の再現性に関する研究を行うためのプロトコール（HHH-1001 試験）を作成した。また実際に HAM 患者 3 人、に対して、文書による説明と同意を行い、データ収集を開始した。

### （倫理面への配慮）

臨床試験の倫理指針（厚生労働省H20年7月31日版）および、薬事法、GCP省令にしたがった。国立病院機構新潟病院 平成25年第7回倫理委員会にて、当研究に関連する「HTLV-1関連脊髄症（HAM）患者を対象とした専用ホイスト装着歩行プログラムによる歩行改善効果に関するベースライン対照多施設共同探索試験（HHH-1001試験）」は承認された。

## C. 研究結果

### 1. 臨床試験デザインと目的

臨床試験課題名を「HTLV-1関連脊髄症（HAM）患者を対象とした専用ホイスト装着歩行プログラムによる歩行改善効果に関するベースライン対照多施設共同探索試験」とした。「厚生労働省難治性疾患実用化研究事業、希少性難治性疾患-神経・筋難病疾患の進行抑制治療効果を得るための新たな医療機器、生体電位等で随意コントロールされた下肢装着型補助ロボット（HAL-HN01）に関する医師主導治験の実施研究（研究代表者、中島孝）」でおこなっている歩行機能評価法と共通性を持たせ、さらに今後、希少性神経・筋難病疾患に対して開発された下肢装着型ロボット、HAL神経・筋難病下肢用モデル（HAL-HN01）が、HTLV-1関連脊髄症（HAM）患者の歩行障害を有意に改善

するという仮説を検証する治験に向けた準備としても使える様にした。Hoist装着歩行プログラムによる歩行改善効果に関するデータを収集、分析し、HAM歩行評価、リハビリに関して必要な知見を得られる様にした。

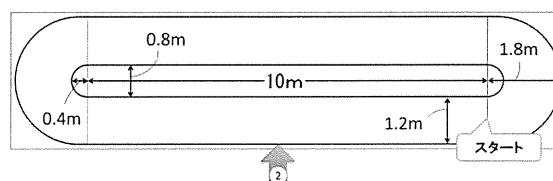
### 2. 有効性および安全性評価項目

有効性評価項目の主要評価項目は 2 分間歩行テストであり、副次評価項目は10m歩行テスト、納の運動障害重症度（OMDS）、瘧性（Modified Ashworth scale : MAS）評価、下肢クローンヌ持続時間（SCATS Clonus scale）、徒手筋力テスト（MMT）、ADL 評価（Barthel index）とした。安全性評価項目は、有害事象の発現状況、生理学的検査（体重、脈拍数、血圧）とした。

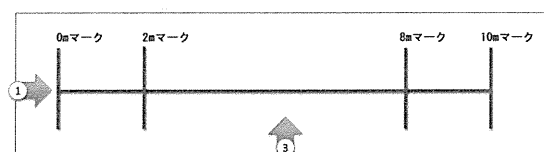
### 3. 歩行評価方法の実際

2分間歩行テスト(距離)は

<http://www.rehabmeasures.org/Lists/RehabMeasures/PrintView.aspx?ID=896> に従い行った。このテストの目的は歩行機能としての歩行耐久性である。歩行路は 1 週 26m の内周と外周の真中を歩く以下を推奨とした。



10m 歩行テスト（スピード）は <http://www.rehabmeasures.org/Lists/RehabMeasures/PrintView.aspx?ID=901> に従い行った。このテストの目的は歩行機能としての最高歩行スピードの評価である。歩行路は以下で、2m から 8m までの 6m の歩行時間から歩行スピードを計算した。



### 4. 選択基準

- 1) 本人による文書同意が可能な患者。被験者が十分な同意能力をもっているが、原疾患の進行などにより書字が困難な

場合は、被験者本人が臨床試験参加に同意していることを確認の上、代諾者より文書同意を得ることとする。

- 2) 同意取得時、満 18 歳以上の患者。20 歳未満の未成年者の場合は、本人の記名捺印又は署名に加え、親権者又は後見人による記名捺印又は署名も必要とする。
- 3) HAM を発症してから 2 年以上経過している患者。
- 4) 臨床試験責任医師又は臨床試験分担医師による評価で過去 3 ヶ月間急激な歩行症状の変化がなく、納の運動障害重症度 (OMDS) のグレードに変化がない患者。
- 5) HAM による両下肢障害による歩行不安定症のため、杖、歩行器などを使わず、つかまらず、10m を安全に自立歩行できない患者で、軽介助があるか、つかまるか、歩行器又は移動型ホイストを使うことで、10m 以上歩行が可能な患者 (下肢補装具は必要時使用可)。
- 6) 臨床試験期間中は臨床試験実施スケジュールに沿った外来通院又は入院のいずれかが可能な患者。

#### 5. 主な除外基準 (一部記載省略)

- 1) 労作時呼吸困難、心不全、不整脈、心筋梗塞等によって、歩行訓練が困難と判断される患者。
- 2) 変形性脊椎症、後縦靭帯骨化症、黄色靭帯石灰化症などの脊柱管狭窄症によって脊髄圧迫病変を合併し、歩行訓練が困難と判断される患者。
- 3) 変形性股関節症、変形性膝関節症、コントロール不良の関節リウマチ、側弯症等の骨格系の変形が高度であり、歩行訓練が困難と判断される患者。

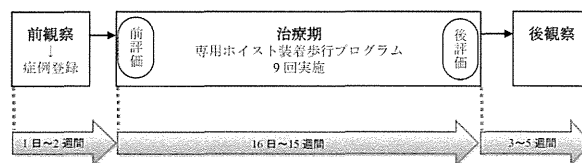
#### 6. 歩行プログラム

歩行プログラムとは、ウォーミングアップ、歩

行練習、クールダウンの時間を含めた合計 40 分間の歩行練習と定義する。5 分程度ウォーミングアップを行い、歩行練習を開始する。歩行練習後は、クールダウンとして、四肢・体幹のストレッチ等を行う。専用ホイストを使用し、歩行プログラムを実施する。なお、歩行練習中、被験者の状態に応じて休息をとることができるが、休息時間は合計 20 分を超えないようにする。なお、被験者の疲労や不具合の発生等により歩行練習の実施時間が極端に短くなった等、該当被験者に対する歩行プログラムが十分に実施できていないと臨床試験責任医師等が判断した場合、その理由を記録に残した上で該当 Visit の歩行プログラムを無効とし、9 回の歩行プログラムには含まないこととする。歩行プログラムは週 4 回までの実施を可とするが、3 日間以上の連続した実施は不可とする。臨床試験責任医師等は、被験者の筋疲労や筋肉痛等、被験者状態を考慮の上、歩行プログラム実施の頻度を決定する。

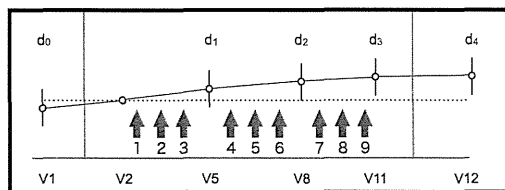
#### 7. スケジュール

下記のように、前観察期、治療期、後観察期から構成した。



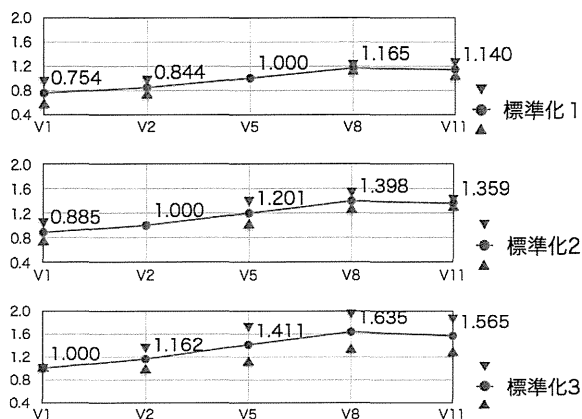
#### 8. 3 人のデータ

合計 10 症例を目標としたが、0same grade 6、2 人、0same grade 4、1 人の 3 症例が組み入れられた。2 分間歩行テストの概念は以下に示す。矢印は Hoist 歩行訓練を示す。



2 分間歩行テストの歩行距離のデータをベースラインからの変化を Visit 毎に比であらわした。それぞれ、平均値を表示した。ベースラインを V5, V2, V1 と変化させることで、以下の様な結

果を得た。



#### D. 考察

3症例のデータから、HAM患者のホイストを用いた歩行プログラムにより2分間歩行距離が改善することが分かった。しかし、Vist8とVisit11に改善変化はなく、十分なHoist歩行後はプラトーに達する可能性がある。歩行改善効果の前半の推定要因はHoist立位と歩行に対する慣れ現象、後半は廃用症候群の改善の可能性がある。したがって、歩行訓練の効果を純粋に評価するためには、Hoist立位と歩行に対する慣れ現象が落ち着くVisit5をベースラインにすることが妥当と考えられる。

HAM患者に対して、歩行リハビリテーション、痙性のコントロール、可能なら筋力増強と廃用性筋萎縮に対する治療を行う必要があるが、今まで、HAMの歩行機能の回復プログラムに関する研究はされてこなかった。痙性歩行に対しては何らかの歩行練習により痙性が軽減できる可能性があり、歩行パターンを想起実行できない状態に対しても歩行練習で再学習が可能と思われる。さらに廃用症候群（廃用性筋萎縮）もHALとホイストを使った歩行練習で治療可能と考えられる。HAMの非活動期に歩行練習は有効と思われる。炎症を抑制し、さらなる機能回復をめざすために、HALによる歩行練習プログラムと抗ウイルス薬、抗体薬、抗炎症薬とのcombined therapy(複合療法)を検討すべきであると考えられる。

#### E. 結論

HAM患者に対して歩行評価法を検討し、HAMの歩行機能改善プログラムに関する研究を行った。Hoistによる歩行プログラムでHAM患者の歩行は改善傾向を示した。

#### F. 健康危険情報

無し

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. 中島孝,ロボットスーツHALによる歩行改善効果の可能性,日本医事新報, No.4691,2014, 50-51
2. 中島孝,遠藤寿子,池田哲彦,装着型ロボット応用の現状と展望,治療,Vol.95,No.12, 2013,2088-2093
3. 中島孝,新たな医療の構築を地域で目指す一病院のイノベーション・挑戦,ドクターズマガジン,No.169 November 11,2013,P2
4. 中島孝,非ガン患者さんの緩和ケアとQOLを求めて,メディカルタウンの“看取りのルネサンス”～喪失から再生への地域ケア共同体へ～,30年後の医療の姿を考える会編,2013,27-75
5. 中島孝,遠藤寿子,池田哲彦,12.ロボットスーツHAL,JOURNAL OF CLINICAL REHABILITATION,Vol.22 No.8 (8),2013,792-797
6. 中島孝,「治らない病気」と向き合える「告知」とは,日経ビジネス アソシエ,第12巻第10号通巻264号,August8,2013,118-119
7. Christianto A, Watanabe H, Nakajima T, Inazu T., Idursulfase enzyme replacement therapy in an adult patient with severe Hunter syndrome having a novel mutation of iduronate-2-sulfatase gene., Clin Chim Acta., 2013,Aug 23:423:66-68
8. 中島孝,ロボットスーツHALの医療応用

神経・筋難病患者や高齢障害患者に新たな医療モデルを提供する ,CLINIC magazine, No.529, 2013, July 7-12

9. Progressive myoclonus epilepsy: extraneuronal brown pigment deposition and system neurodegeneration in the brains of Japanese patients with novel SCARB2 mutations., Fu YJ, Aida I, Tada M, Tada M, Toyoshima Y, Takeda S, Nakajima T, Naito, H, Nishizawa M, Onodera O, Kakita A, Takahashi H., Neuropathol Appl Neurobiol. ,2013 May 10. ,doi: 10.1111/nan.12057. [Epub ahead of print] PMID: 23659519

## 2. 学会発表

1. 日本医工学治療学会第29回学術大会、「シンポジウム1 医工連携によるイノベーションの実際ー薬事承認・保健医療化の事例と課題」(パシフィコ横浜 2013年4月20日)
2. 福岡 脳・神経HAL研究会、「ロボットスーツHAL医療機器モデルにむけて：神経筋難病に対する治験準備の経験から」(福岡大学医学部本館 2013年6月13日)
3. 東京女子医科大学医学部人間関係教育 医学教養講義、「ロボットスーツHALの医療への応用」(東京女子医科大学 2013年7月3日)
4. 第2回筋ジストロフィー臨床試験ネットワークワークショップ、「ロボットスーツHAL-HN01治験と今後ーplasticityと発達」(横浜ワールドポーターズ 2013年7月27)
5. 第8回庄内緩和医療研究会、「日本における緩和ケアの誤解を解くためにーQOL、健康、延命、尊厳、痛み、スピリチュアリティとは何かー」(東京第一ホテル鶴岡 2013年8月10日)
6. 第6回HTLV-1研究会、「HAMの歩行障

害に対するロボットスーツHALの治験準備研究と戦略」(東京大学医科学研究所 2013年8月25日)

7. 第4回ALSフォーラム、「ALSケアにおける緩和の考え方」(シェラトン都ホテル東京 2013年8月31日)
8. 患者会対象説明講演会 com-passの会、「ロボットスーツHALの治験参加について」(品川インターシティ 2013年9月14日)
9. 第7回日本緩和医療学会、「非がんの緩和ケアーALSチーム医療への参加」(幕張メッセ国際会議場 2013年9月15日)
10. 患者主体のQOL評価法「SEIQoL-DW」を学び、活かす実習セミナー、「主観的評価が医療を変える QOLの新しい実践」(帝京平成大学中野キャンパス 2013年10月27日)
11. 第3回県央緩和ケア研究会、「緩和ケアにおけるQOL評価とその方法」(燕三条地場産業振興センター 2013年11月1日)
12. 柏崎特別支援学校PTA主催講演会、「難病におけるロボットスーツの医療応用」(柏崎特別支援学校 2013年11月9日)
13. 国立精神・神経医療研究センター研修会、「QOL新しい実践SEIQoL-DW」(国立精神・神経医療研究センター 2013年11月17日)
14. 第25回日本生命倫理学会、「新しい医療機器としてのロボットスーツHALー治験プロトコルにおける新たな治験概念とエンハンスメント」(東京大学本郷キャンパス 2013年12月1日)
15. H25難病医療従事者研修会、「患者さんとご家族の主観的評価を高める難病ケアと緩和ケア」(ボルファートとやま 2013年12月5日)
16. HAM患者会シンポジウム、「ロボットスーツHALについて」(熱海アカオリゾート

- ロイヤルウイング 2013年12月8日)
17. 第2回日本脳神経HAL研究会、「神経難病とロボットスーツ」(福大メディカルホール 2013年12月21日)
  18. TRI10周年記念シンポジウム、「脳、脊髄、神経・脳疾患に対するHALの医療応用の基本戦略-医師主導治験の経験から」(JA共済ビル カンファレンスホール 2014年1月19日)
  19. H25年度 厚生労働省 難治性疾患等克服研究推進事業 研究成果発表会、「運動ニューロン病(SMA,ALS等)に対する治療法の研究-新たな医療機器を目指して」(JA共済ビル カンファレンスホール 2014年1月19日)
  20. 新潟県立柏崎特別支援学校校内研修、「新潟病院新病棟の理念と学校に期待すること」(柏崎特別支援学校 体育館 2014年1月27日)
  21. 患者主体のQOL評価法「SEIQoL-DW」を学び、活かす実習セミナー、「主観的評価が医療を変える QOLの新しい実践」(九州大学病院コラボステーション1 視聴覚ホール 2014年2月8日)
  22. 難病地域支援ネットワーク研修会、「3回の地震災害の中でおこなった難病ケアのアクションリサーチー災害時の業務継続性、医療搬送、個別支援計画等の再検討」(シンフォニア岩国 大会議室 2014年2月12日)
  23. 第4回北多摩ブロック学術集会、「リハビリテーションの意義と緩和ケア、そしてHAL」(東京 社会医学技術学院 2014年2月16日)
  24. 第6回HTLV-1対策推進協議会、「ロボットスーツHALの医学応用、HAMの歩行改善効果と治験に向けた準備について」(KKRホテル東京 2014年3月13日)
  25. NCY2001試験に向けての説明会、「ロボットスーツHALの医学応用について-随意運動機能改善効果をめぐる治療モデルの提唱-」(霧島リハビリテーションセンター 2014年3月20日)
  26. 神経内科・難病治療研究センター 合同セミナー、「HTLV-1関連脊髄症(HAM)におけるロボットスーツHALの臨床応用について-臨床試験等の御紹介」(聖マリアンナ医科大学 別館8階臨床講堂 2014年3月27日)
  27. 第三回さくさべセミナー、QOL、緩和ケア、難病ケア、意思決定理論の誤解を解くために」(さくさべ坂通り診療所 2014年3月29日)
- H. 知的財産権の出願・登録状況
- 無

## HAM の革新的な治療法となる抗 CCR 4 抗体療法の実用化に向けた開発

研究分担者 氏名 : 山海 嘉之  
所属機関 : 筑波大学大学院 システム情報工学研究科  
職名 : 教授

### 研究要旨 :

本研究は、我が国で開発された医薬品を用い、世界初のHAMの感染細胞を標的とした根本的治療となりうる医薬品の治験を実施し、実用化に向けた開発推進を目的とするものである。HAMは深刻な病気であり、患者数も限られることから、適切な治験デザインを実施することにより、早期に薬事承認申請を受け実用化することは可能と期待される。本研究が成功すれば、有効な治療法がない神経難病HAMに対する日本発の画期的な治療技術となり、患者の生活の質を大きく向上させ、さらにはHTLV-1感染者に対する発症予防法の開発にもつながり、HTLV-1総合対策を大きく前進させることが期待される

### A. 研究目的

HAM に対する新規医薬品の実用化を実現していくためには、将来の検証的試験に備え、生物統計学的解析に耐えうる HAM の有効性評価指標に関するデータをできるだけ収集し、そのエビデンスレベルを高めていく取り組みが必須であり、その実施をPMDAからも強く推奨されている。そのため本研究班では、「予後因子と治療成績に関する後ろ向き共同試験」と、「予後因子と治療に関する前向き共同試験」を実施し、HAM の有効性評価指標の開発を進める。

### B. 研究方法

ロボットスーツHALは治験実施に必要な薬事法等の関連法令や品質・安全性等に関する各種国際標準規格に対応する。

治験の倫理性、安全性並びに科学的数理的妥当性を踏まえて関連する臨床研究から得られた知見を考慮した有効性評価試験のプロトコルの検討を行う。さらに、そのプロトコルは当該機器が医療機器として承認され

た後の治療技術・運用技術とも密接な関係があることから、当該技術の社会実装の観点からも検討する。

### (倫理面への配慮)

人支援技術の研究開発の推進には、被験者に対する適切な対応が求められるため、当該研究では、厚生労働省の臨床研究に関する倫理指針や ICH-GCP 等を遵守した。

### C. 研究結果

薬事法や ISO や IEC の国際規格を踏まえて医療機器としての HAL に求められる安全性や性能に関する研究開発を推進し、各種非臨床試験を実施して治験実施が可能な HAL-HN01 治験モデルを完成させた。これを用い、本事業を実施している。

### D. 考案

HAL の適用を通し、得られた知見から、従来のリハビリ効果計測以外の効果計測法の必要性および病状を統一したデータの蓄積の必要性が示唆された。



## E. 結論

神経・筋難病患者の進行抑制は、医学的・医療経済学的・倫理的にも重要であり、ロボットスーツ HAL を用いた治療制御の効果を証明する治験実施、及び、当該技術の社会実装に向けた研究開発を推進することができた。

## F. 健康危惧情報

該当なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

(これまでの関連研究の成果も含む)

- 1) AKIHIRO KITAMURA, TAKASHI NAMEKAWA, KOUSUKE HIRAMATSU, and YOSHIYUKI SANKAI, OPERATING MANIPULATOR ARM BY ROBOT SUIT HAL FOR REMOTE IN-CELL EQUIPMENT MAINTENANCE, NUCLEAR TECHNOLOGY Vol.184, pp.310-319, 2013
- 2) Shinichi Tsujimura and Yoshiyuki Sankai, "Attachment Design of an Automatic Thrombus Monitoring System Using Multiple Optical Emitters and Detectors for an Extracorporeal Pulsatile Artificial Heart," Proc of The 15th International Conference on Biomedical Engineering(ICBME 2013), Singapore, Dec. 4-7, 2013, pp.876-879.
- 3) Harutoshi Sakakima, Kosei Ijiri, Fumiyo Matsuda, Hiroyuki Tominaga, Takanori Biwa, Kazunori Yone, and Yoshiyuki Sankai, A Newly Developed Robot Suit Hybrid Assistive Limb Facilitated Walking Rehabilitation after Spinal Surgery for Thoracic Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament: A Case Report, Case Reports in Orthopedics, Volume 2013 (2013), Article ID 621405
- 4) Aleksandr Igorevitch Ianov, Hiroaki Kawamoto and Yoshiyuki Sankai, "Development of Noise Resistant Hybrid Capacitive-Resistive Electrodes for Wearable Robotics, Computing and Welfare," IROS 2013: IEEE/RSJ International Conference on Intelligent Robots and Systems, pp.4249-4254, 2013
- 5) 白石直人, 山海嘉之, "簡便な下肢の動脈硬化スクリーニング指標計測装置の開発", 日本機械学会論文集(C編), Vol. 79 (2013) No. 804 p. 2694-2703.
- 6) Naoto Shiraishi, Yoshiyuki Sankai, "Pulse Transit Time Measurement Method with Artifact Tolerance for Home Healthcare", proceedings of International Conference on Mechatronics and Automation (IEEE ICMA2013), pp.908-913, Takamatsu, Japan, Aug.4-7, 2013
- 7) Junji Takahashi, Noel Segura Meraz, Yasuhisa Hasegawa, and Yoshiyuki Sankai, "The Discriminant Criteria Detecting Operational Intention from Myoelectricity for Alternative Interface System", Transaction on control and mechanical systems, Vol.2, No.1, 2013
- 8) Shigeki Kubota, Yoshio Nakata, Kiyoshi Eguchi, Hiroaki Kawamoto, Kiyotaka Kamibayashi, Masataka Sakane, Yoshiyuki Sankai, Naoyuki Ochiai, "Feasibility of Rehabilitation Training With a Newly Developed Wearable Robot for Patients With Limited Mobility", Archives of Physical Medicine and Rehabilitation,

Volume 94, No 6, June 2013.

(pp1080-1087)

9) Tetsuya Ueba, Omi Hamada, Toshiyasu Ogata, Tooru Inoue, Etsuji Shiota, and Yoshiyuki Sankai, Feasibility and Safety of Acute Phase Rehabilitation After Stroke Using the Hybrid Assistive Limb Robot Suit, *Neurol Med Chir (Tokyo)* 53, pp287-290, 2013

10) Minh Tuan Nguyen and Yoshiyuki Sankai, Measurement method of interaction force between human and wearable assistive robot based on strain of contact part, *SICE Annual Conference 2013*

11) Mirko Aach, Renate Meindl, Tomohiro Hayashi, Irene Lange, Jan Geßmann, Andre Sander, Volkmar Nicolas, Peter Schwenkreis, Martin Tegenthoff, Yoshiyuki Sankai, Thomas A. Schildhauer, *Exoskeletal Neuro-Rehabilitation in Chronic Paraplegic Patients - Initial Results, Converging Clinical and Engineering Research on Neurorehabilitation Biosystems & Biorobotics Vol 1, 2013, pp 233-236*

12) Matthias Sczesny-Kaiser, Oliver Höffken, Silke Lissek, Melanie Lenz, Lara Schlaffke, Volkmar Nicolas, Renate Meindl, Mirko Aach, Yoshiyuki Sankai, Thomas A. Schildhauer, Martin Tegenthoff, Peter Schwenkreis, *Neurorehabilitation in Chronic Paraplegic Patients with the HAL® Exoskeleton - Preliminary Electrophysiological and fMRI Data of a Pilot Study, Converging Clinical and Engineering Research on*

*Neurorehabilitation Biosystems &*

*Biorobotics Vol 1, 2013, pp 611-615*

## 2. 学会発表

(これまでの関連研究の成果も含む)

- 1) Leading Edge of HAL and Medical Challenges HAL 最前線・医療への挑戦, 山海嘉之, TRI (Translational Research Informatics Center) 10周年記念シンポジウム, JA 共済ビルカンファレンスホール, 2014. 1. 19
- 2) ロボットスーツHALの世界展開, 山海嘉之, 第2回日本脳神経HAL研究会, 福大メディカルホール, 2013. 12. 21
- 3) サイバニクスが拓く障害者向け支援技術の可能性, 山海嘉之, 第三回筑波障害学生支援研究会, つくば国際会議場, 2013. 12. 17
- 4) 脳・神経・筋系の機能再生のための新たな医療機器「ロボットスーツHAL医療用」, 山海嘉之, PMDA薬事戦略フォーラム, 全社協・灘尾ホール, 2013. 11. 19
- 5) 小児神経とロボットスーツ, 山海嘉之, 第6回北海道小児神経研究会, KKRホテル札幌, 2013. 11. 16
- 6) HALによる機能改善・治療最前線, 山海嘉之, 第2回函館リハビリテーション講演会, 函館国際ホテル, 2013. 11. 15
- 7) 生活支援ロボットの実用化, 山海嘉之, 筑波研究学園都市50周年記念式典, 2013. 11. 12
- 8) 「革新的ロボットHALの開発と未来開拓への挑戦」～課題解決, 新産業創出, 人材育成の同時展開～, 山海嘉之, 平成25年度 関東地区高等学校教頭・副校長回研究協議会, ホテルレイクビュー, 2013. 11. 8
- 9) Robot Suit for Nuclear Facilities in Radioactive

Environments, Yoshiyuki Sankai, IEEE IROS2013, 東京ビッグサイト, 2013. 11. 3

1 0) Case Study 8 for future collaboration, Yoshiyuki Sankai, 日本・スイスクラスタースィンポジウム, Hotel Belvedere Spiez (スイス・シュピーツ), 2013. 10. 29

1 1) 医療と介護へのHALのこれからの展開, 第29回日本義肢装具学会学術大会, 佐賀市文化会館, 2013. 10. 26

1 2) Public Health / Nursing “Global Challenges in Public Health & Nursing”, 山海嘉之, Tsukuba Global Science Week 2013, つくば国際会議場, 2013. 10. 3

1 3) 少年のころからの夢とロボットスーツHALの開発, 最先端技術の重度障害児者への応用, 山海嘉之, 第39回重症心身障害学会学術集会, 宇都宮総合文化センター, 2013, 9. 26

1 4) ロボットスーツ最前線, 山海嘉之, 第51回全国自治体病院協議会精神科特別部会総会・研修会, 水戸プラザホテル, 2013. 8. 29

1 5) Cybernics : fusion of human, machine and information systems ~ Challenges for the future~, 山海嘉之, International Conference of International Association of Societies of Design Research 2013, 芝浦工業大学, 2013. 8. 27

1 6) 日本再生に向けた国際戦略: 高齢化対策と新産業創出の同時解決, 山海嘉之, 国際標準化推進戦略シンポジウム, イイノホール (東京), 2013. 7. 3

1 7) Robot Suit HAL and Clinical Applications for Locomotor Disorder, 山海嘉之, 2nd joint world congresso of ISPGR and Gait & Mental Function, 秋田ビューホテル, 2013. 6. 26

1 8) サイバニクスを駆使したロボットスーツHAL最前線, 山海嘉之, 医療法人林病院創立百周年記念, 福井県県民ホール, 2013. 5. 25

1 9) 医療機器産業と日本経済, 山海嘉之, 中部医療機器工業協会 平成25年度通常総会 特別講演会, アイリス愛知, 2013. 5. 24

2 0) The Future of Japanese Robots, Yoshiyuki Sankai, Harvard Asia Business Conference 2013, Harvard Business School, Spangler Auditorium, 2013. 4. 13

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(これまでの関連研究の成果も含む)

### 1. 特許取得

発明者	山海嘉之
発明の名称	移乗補助装置
出願人	筑波大学
出願番号	2013-012866
発明者	山海嘉之
発明の名称	義肢装着型動作補助装置
出願人	筑波大学
出願番号	2013-012867
発明者	山海嘉之
発明の名称	訓練システム
出願人	筑波大学
出願番号	2013-036586
発明者	山海嘉之
発明の名称	屈伸動作支援装置
出願人	筑波大学
出願番号	2013-057198
発明者	山海嘉之
発明の名称	歩行訓練装置及び歩行訓練システム
出願人	筑波大学
出願番号	2013-246259

発 明 者 山海嘉之  
発明の名称 医療用超音波診断訓練シ  
テム及び医療用音波診断  
訓練方法  
出 願 人 筑波大学  
出 願 番 号 2013-246258

2. 実用新案登録

該当無し。

3. その他

該当無し。

## HAM の病態解明・治療法開発に資する新規モノクローナル抗体の作製

研究分担者 齊藤 峰輝 川崎医科大学微生物学教室 教授

### 研究要旨

HTLV-1 の転写活性化因子 Tax の標的遺伝子のうち OX40 に着目して、HTLV-1 感染細胞増殖や HAM 病態への関与を解析した結果、HAM 患者末梢血単核球 (PBMC) に OX40 の発現は認められないが、剖検脊髄の病変局所浸潤細胞に強発現していること、新規自家製抗 OX40 モノクローナル抗体の添加により HTLV-1 感染細胞を排除可能であることを明らかにした。OX40 は HAM の新たな治療標的分子であり、抗 OX40 モノクローナル抗体は HAM に対する新規抗体医薬の候補となりうる。一方、HAM 患者 PBMC 中の発現量と病勢が相関することが報告されているウイルス因子 HBZ に対する新規抗モノクローナル抗体を複数取得した。これらの抗体を用いて、HTLV-1 感染細胞中の HBZ 蛋白を鋭敏に検出・定量する系を新たに確立した。今後 HAM の病態を解明するうえできわめて有用なツールとなりうる。

### A. 研究目的

ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (human T-cell leukemia virus type 1 :HTLV-1) は、世界ではじめてヒトの疾患との関連が見いだされたレトロウイルスであり、感染者の一部に HTLV-1 関連脊髄症 (HTLV-1-associated myelopathy: HAM) および成人 T 細胞白血病 (Adult T-cell leukemia : ATL) を発症させる。ほとんどの HTLV-1 感染者が生涯にわたって未発症の無症候性キャリアとして経過するとはいえ、現在わが国には 100 万人を超える多数の HTLV-1 感染者が存在するため、一刻も早い HTLV-1 関連疾患の病態解明と発症予防法・新規治療法の開発が待たれている。

本研究の目的は、① HAM の治療標的分子を

同定し、その分子に対するモノクローナル抗体を作製して新規抗体医薬の候補とすること、および ② HTLV-1 関連疾患の発症病態との密接な関連が報告されたにもかかわらず、in vivo における発現量が低いこと、優れた抗体がないことから臨床研究が進展していないウイルス因子である HBZ の鋭敏な検出・定量系を開発し、HTLV-1 関連疾患の病態解明に資することである。

### B. 研究方法

#### ① HAM 病態における OX40 の解析

TNF 受容体型分子群に属する T 細胞活性化に必要な副シグナル分子であり、HTLV-1 の転写制御因子 Tax によって発現誘導されることが報告されている OX40 に着目し、HAM の病態形成における意義を解析した。

HTLV-1 感染・非感染 T 細胞株、HAM 患者末梢血単核球および剖検脊髄標本を用いて OX40 陽性 T 細胞の発現を検討した。

具体的には、(1) HTLV-1 感染、非感染 T 細胞株における OX40 蛋白の発現量をフローサイトメトリーで比較した。(2) HTLV-1 プロウイルス量を Real Time PCR 法で定量した。(3) HAM 患者剖検脊髄組織を自家製抗 OX40 モノクローナル抗体で免疫染色した。(4) HAM 患者の PBMC を短時間培養して Tax および OX40 を発現誘導し、自家製抗 OX40 モノクローナル抗体を培養系に添加して HTLV-1 感染細胞に対する効果を調べた。

② HBZ 蛋白の鋭敏な検出・定量系の開発  
2 種類の HBZ ペプチドおよびコムギ無細胞蛋白発現系により作製した組換え HBZ 蛋白質を C57BL/6 マウスに 3 回免疫した後、脾細胞とミエローマ細胞 (SP2/0) をポリエチレングリコールで融合した。HAT 選択後にハイブリドーマの培養上清を用いてスクリーニングを行った。陽性コロニーは限界希釈法によりクローニングした。陽性ハイブリドーマ細胞をマウス腹腔に接種して腹水化させ、ゲル濾過法で IgG を精製した。新規に取得した 14 クローンに加え、すでに取得済みのラット抗体 (4B12) を用いて、(1) フローサイトメトリー (2) 蛍光免疫染色 (間接法) (3) ウエスタンブロッティング (4) サンドイッチ ELISA による HBZ 蛋白質の検出を試みた。

#### (倫理面への配慮)

本研究は、検体を提供して頂く各施設の倫理委員会の承諾を得た後に施行した。十分

な説明と同意のもと、書面による研究協力承諾書が得られた被験者から採取した検体のみを用い、完全に匿名化した後に行った。動物実験は、無駄な苦痛を与えず、与えざるを得ない苦痛であっても最低限とし、必要最低限の匹数で実験を行うべく実験計画を作成し、動物実験委員会の承認を得た上で行った。

### C. 研究結果

#### ① HAM 病態における OX40 の解析

OX40 は既報の通り Tax を発現する HTLV-1 感染 T 細胞株に高発現していた。HAM 患者 PBMC に OX40 の発現は認められなかったが、剖検脊髄の病変局所浸潤細胞に強発現していた。HAM 患者の PBMC を 16 時間培養して Tax 蛋白を発現誘導すると、OX40 は Tax 陽性細胞特異的に発現した。この培養系に自家製抗 OX40 モノクローナル抗体を添加すると、コントロール抗体を添加した場合と比較して有意に Tax 陽性細胞が減少した。培養前後で CD4 陽性 T 細胞を分離してゲノム DNA を抽出し HTLV-1 プロウイルス量を測定したところ培養後に有意な低下が認められた。

② HBZ 蛋白の鋭敏な検出・定量系の開発  
以下に示す合計 14 クローンの抗 HBZ モノクローナル抗体を取得した。

A. peptide #1 配列 (LRRGPPGEEKAPPRGETHRD)  
認識抗体

- pep#1 P6-A7 (Mouse, IgG2b)
- pep#1 P4-E12 (Mouse, IgG2b)

B. peptide #2 配列 (KAKQHSARKEKMQELGIDG)  
認識抗体

- pep#2 #20-H12 (Mouse, IgG1)

- ・ pep#2 #62-B9 (Mouse, IgG2b)
- ・ pep#2 #39-F2 (Mouse, IgG1)

#### C. 組換え HBZ 蛋白質認識抗体

- ・  $\alpha$  コムギ HBZ #1-1 (Mouse, IgG2a)
- ・  $\alpha$  コムギ HBZ #2-1 (Mouse, IgM)
- ・  $\alpha$  コムギ HBZ #5-1 (Mouse, IgM)
- ・  $\alpha$  コムギ HBZ #6-1 (Mouse, IgG1)
- ・  $\alpha$  コムギ HBZ #7-1 (Mouse, IgG2b)
- ・  $\alpha$  コムギ HBZ #8-1 (Mouse, IgM)
- ・  $\alpha$  コムギ HBZ #10-1 (Mouse, IgM)
- ・  $\alpha$  コムギ HBZ #12-1 (Mouse, IgM)
- ・  $\alpha$  コムギ HBZ #14-1 (Mouse, IgM)

これら計14クローンの抗HBZモノクローナル抗体に加え、すでに取得済みのラット抗体4B12 (peptide #3: VNYWQGRLEAMWLQ 配列認識抗体。Rat, IgG2b)を用いて、(1)フローサイトメトリー(2)蛍光免疫染色(間接法)(3)ウエスタンブロッティング(4)サンドイッチELISAによるHBZ蛋白質の検出系を確立した(図1)。サンドイッチELISA法では、HBZ強制発現細胞(293T/HBZ-SI)や各種HTLV-1感染細胞株(SLB1、MT-2、ILT-M1など)に発現するHBZ蛋白質を再現性よく定量的に検出可能であった(図2)。

#### D. 考察

##### ① HAM病態におけるOX40の解析

OX40がHTLV-1 Taxにより感染細胞に選択的に発現誘導されること、HAM脊髄病変局所浸潤細胞に高発現していたことから、OX40はHAMの病態形成に重要な役割を果たす治療標的分子である可能性が高い。一方、抗OX40モノクローナル抗体がHAM患者のHTLV-1感染細胞をin vitroで特異的に減少させることから、我々の自家製抗OX40

モノクローナル抗体はHAMに対する新規抗体医薬の有望な候補となる可能性がある。

##### ② HBZ蛋白質の鋭敏な検出・定量系の開発

HBZ蛋白質を特異的に検出可能な複数の抗HBZモノクローナル抗体を新規に取得してHBZ蛋白質の鋭敏な検出・定量系を確立した。今後さらに改良を重ねることで、患者由来検体(血清やHTLV-1感染細胞)中のHBZ蛋白質、抗HBZ抗体をより鋭敏に検出可能な系を確立し、HAMの慢性持続性炎症形成メカニズムにHBZがどのようにかかわるかを解明したい。

#### E. 結論

OX40がHAMの新規治療標的分子であり、自家製抗OX40モノクローナル抗体が新規抗体医薬の有望な候補であることを示した。HBZ蛋白質を再現性よく鋭敏に検出・定量する系を確立した。

#### F. 健康危惧情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Saito M. (textbook) HTLV-1. *Encyclopedia of Genetics 2nd Edition*. Stanley Maloy, Kelly Hughes ed. Elsevier, Oxford, UK, 543-545, 2013.
- 2) Saito M, Tanaka R, Arishima S, Matsuzaki T, Ishihara S, Tokashiki T, Ohya Y, Takashima H, Umehara F, Izumo S, Tanaka Y. Increased expression of OX40 is associated with progressive disease in patients with HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Retrovirology*. 10:51, 2013.
- 3) Kodama A, Tanaka R, Saito M, Ansari AA, Tanaka Y. A novel and simple

method for generation of human dendritic cells from unfractionated peripheral blood mononuclear cells within 2 days: its application for induction of HIV-1-reactive CD4(+) T cells in the hu-PBL SCID mice. *Front Microbiol.* 4:292, 2013.

- 4) Saito M. (Review)  
Neuroimmunological aspects of human T cell leukemia virus type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Neurovirol.* 20:164-174, 2014.
- 5) Tanaka Y, Takahashi Y, Tanaka R, Kodama A, Fujii H, Hasegawa A, Kannagi M, Ansari AA, Saito M. Elimination of human T cell leukemia virus type-1-infected cells by neutralizing and antibody-dependent cellular cytotoxicity-inducing antibodies against human T cell leukemia virus type-1 envelope gp46. *AIDS Res Hum Retroviruses.* in press, 2014.
- 6) Saito M. Pathogenic conversion of Foxp3+ T cells into Th17 cells: is this also the case for multiple sclerosis? *Clin Exp Neuroimmunol.* in press, 2014.

## 2. 学会発表

- 1) 齊藤峰輝、安間恵子、後川 潤、松崎敏男、高嶋 博、松岡雅雄：HTLV-1 関連脊髄症発症関連因子としての HTLV-1 ウイルス型の解析. 第 54 回日本神経学会学術大会, 2013 年 5 月 30 日, 東京 第 54 回日本神経学会学術大会プログラム

ラム p113, 2013.

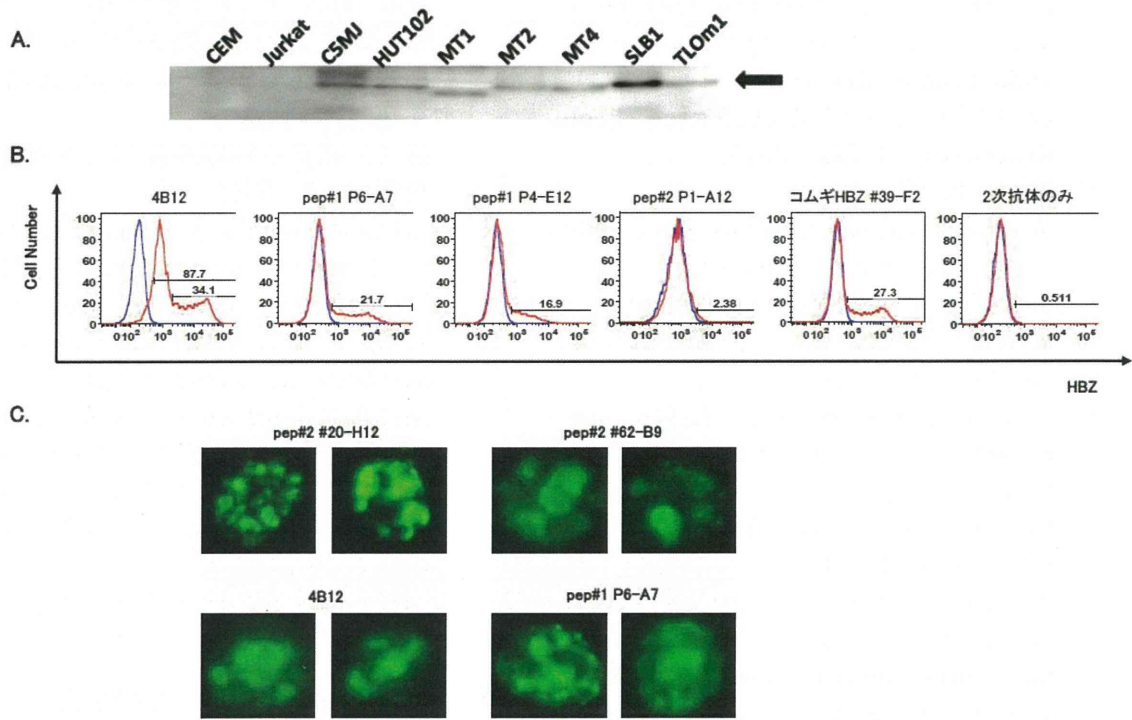
- 2) 齊藤峰輝、塩浜 康雄、後川 潤、高嶋 博、大原 義朗：HTLV-1 標的遺伝子 CCL1 の HAM 発症における病因的意義. 第 25 回日本神経免疫学会学術集会, 2013 年 11 月 29 日, 下関 第 25 回日本神経免疫学会学術集会抄録集 p119, 2013.
- 3) Saito M, Tanaka R, Kodama A, Tanaka Y : Complete prevention of HTLV-1 infection in humanized mice (hu-PBL SCID) by a neutralizing monoclonal antibody to envelope gp46. 16th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses. June 27, 2013, Montréal, Canada. *Retrovirology* 11(Suppl 1):09, 2014. doi:10.1186/1742-4690-11-S1-09

## H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

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

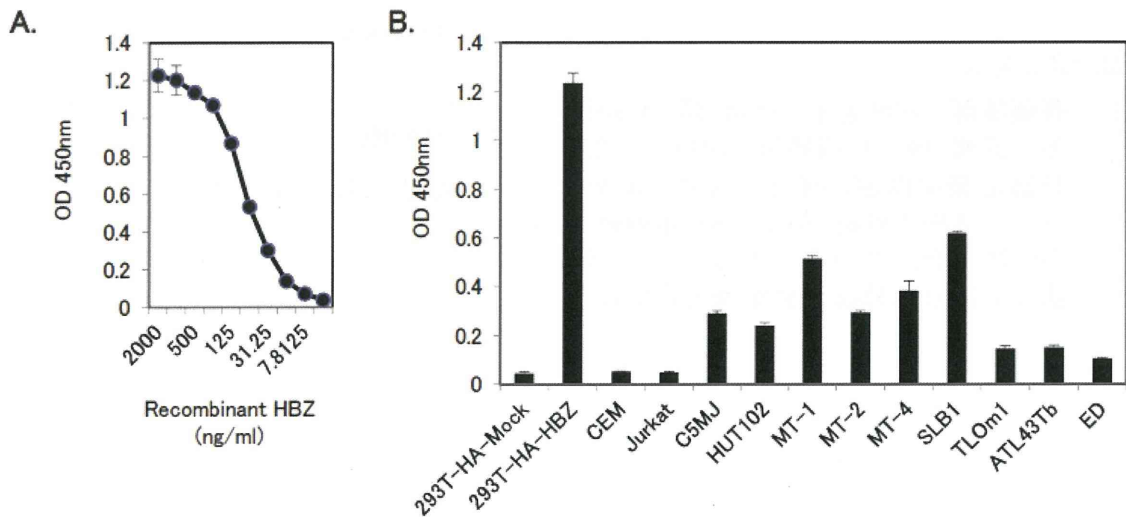


図1：新規抗HBZモノクローナル抗体による細胞内HBZ蛋白質の検出



A. ウェスタンブロッティング B. フローサイトメトリー C. 蛍光免疫染色（間接法）

図2：サンドイッチ ELISA 系による HBZ 蛋白質の定量的検出



HAM の脊髄病変における IP-10 発現細胞の病理学的検討  
研究分担者 外丸 詩野 北海道大学大学院医学研究科・准教授

研究要旨：HTLV-1 関連脊髄症 (HTLV-1 associated myelopathy: HAM) は長い潜伏期の後に、HTLV-I 感染キャリアーの一部に慢性の痙性脊髄麻痺を発症する疾患で、病態には脊髄に浸潤する T 細胞による過剰な細胞傷害やサイトカインの産生等が関わっていると推定されている。本研究課題は、HAM の革新的な治療法となる抗 CCR4 抗体療法の実用化に向けた研究を推進しているが、効果的な新規治療法の開発には HAM 病態において重要な役割を有するターゲット細胞の検討が重要である。

本研究では HAM の病態において、特に IP-10 産生細胞を同定する目的で、患者脊髄サンプルを用いて蛍光染色による検討を行った。その結果、HAM 患者脊髄で増加している IP-10 発現細胞の多くはアストロサイトであることが判明し、ウイルス感染を背景としてアストロサイトが IP-10 を産生し、CXCR3 陽性 T 細胞の脊髄への浸潤を惹起していることが明らかとなった。

#### A. 研究目的

HTLV-1 関連脊髄症 (HTLV-1 associated myelopathy: HAM) の新規治療法を開発することを目的に、HAM の病態に重要な役割を果たしている疾患惹起性 T 細胞の脊髄浸潤機構に関する検討を行った。

#### B. 研究方法

##### 1. サンプル

HAM 患者の剖検により採取された脊髄標本 4 例、および他疾患により病理解剖され、脊髄には異常を認めない標本 6 例を正常コントロールとして用いた。

##### 2. 抗体

Anti-IP-10 抗体 (Santa Cruz Biotechnology)、Anti-GFAP 抗体 (DAKO) および対応するアイソタイプコントロールを用いた。二次抗体は Alexa 488-conjugated、Alexa 594-conjugated の anti-rabbit あるいは mouse IgG (Invitrogen) を用いた。

##### 3. 蛍光染色

脊髄のパラフィンブロックより作製した 4 μm 切片を、脱パラの後に serum-free blocking medium (DAKO) で 15 分ブロッキ

ングし、1 次抗体を 4°C で一晩反応させた。1 次抗体の反応後、標本を PBS で 10 分 2 回洗浄したのち、二次抗体 (300 倍希釈) に 30 分反応させた。反応後標本を PBS で 10 分 2 回洗浄し、mounting medium (DAKO) で封入後、蛍光顕微鏡で観察した。

(倫理面への配慮)

実験は北海道大学の倫理委員会承認に基づいて行った。

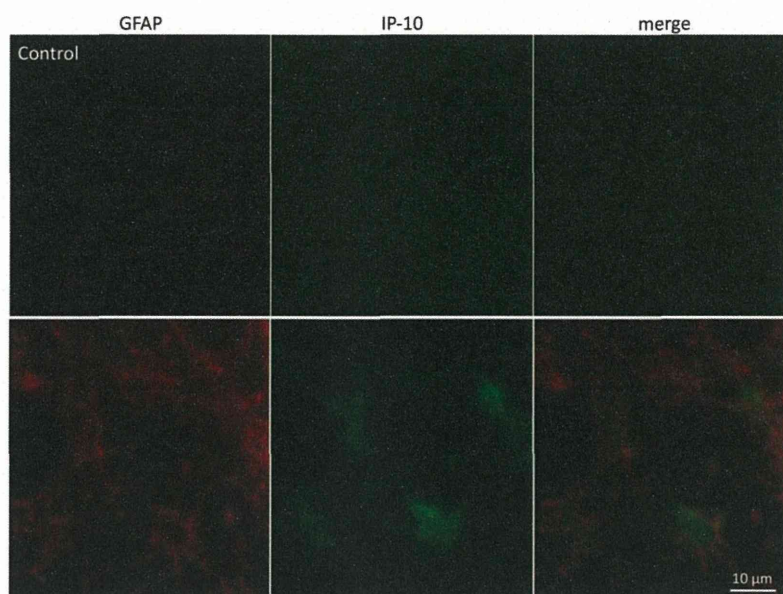
#### C. 研究結果

HAM 患者脊髄で増加している IP-10 発現細胞の多くはアストロサイトであることが判明し (図)、ウイルス感染を背景としてアストロサイトが IP-10 を産生し、CXCR3 陽性 T 細胞の脊髄への浸潤を惹起していることが明らかとなった。

#### D. 考察

HAM の病態には脊髄に浸潤する T 細胞による過剰な細胞傷害やサイトカインの産生等が関わっていると推定されている。

これまでの検討では、HAM の病態解明を進める目的で、患者脊髄サンプルおよび健常コントロールを用いて、ケモカイン



(図) HAM 患者脊髄における IP-10/GFAP 陽性細胞の分布

やケモカインレセプター、サイトカインの発現解析を行ってきた。その結果、HAM 患者脊髄には CXCR3 陽性 T 細胞が浸潤していること、また HAM 患者脊髄では IP-10 発現グリア細胞が増加していることが明らかとなり、CXCR3/IP-10 を介する脊髄への炎症細胞浸潤が病態に関連している可能性が考えられた。本研究では、IP-10 産生細胞が主としてアストロサイトであることが明らかとなった。今後はアストロサイトのケモカイン過剰産生をブロックする治療戦略を考えることで、より効果的な治療法を構築することが有用であると考えられた。

#### E. 結論

HAM 患者脊髄で増加している IP-10 発現細胞の多くはアストロサイトであることが明らかとなった。

#### F. 健康危惧情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Hamano R, Baba T, Sasaki S, Tomaru U, Ishizu A, Kawano M, Yamagishi M, Mukaida N. Ag and IL-2 immune complexes efficiently expand Ag-specific Treg cells that migrate in response to chemokines and reduce localized immune responses. *Eur J Immunol*. doi:10.1002/eji.201343434, 2013
- 2) Yamada Y, Tomaru U, Ishizu A, Kiuchi T, Kasahara M, Matsuno Y. Expression of thymoproteasome subunit  $\beta 5t$  in type AB thymoma. *J Clin Pathol*. doi:10.1136/jclinpath-2013-201930, 2013
- 3) Masuda S, Iwasaki S, Tomaru U, Baba T, Katsumata K, Ishizu A. Possible implication of Fc  $\gamma$  receptor-mediated trogocytosis in susceptibility to systemic autoimmune disease. *Clin Dev Immunol*. 2013 2013:345745
- 4) Ando H, Sato T, Tomaru U, Yoshida M, Utsunomiya A, Yamauchi J, Araya N,

- Yagishita N, Coler-Reilly A, Shimizu Y, Yudoh K, Hasegawa Y, Nishioka K, Nakajima T, Jacobson S, Yamano Y. Positive feedback loop via astrocytes causes chronic inflammation in virus-associated myelopathy. *Brain*. 136(Pt 9):2876-87, 2013
- 5) Takeuchi S, Kimura S, Soma Y, Waki M, Yamaguchi M, Nakazawa D, Tomaru U, Ishizu A, Kawakami T. Lysosomal-associated membrane protein-2 plays an important role in the pathogenesis of primary cutaneous vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 52(9):1592-8, 2013
- 6) Ishizu A, Tomaru U, Murai T, Yamamoto T, Atsumi T, Yoshiki T, Yumura W, Yamagata K, Yamada H, Kumagai S, Kurokawa MS, Suka M, Makino H, Ozaki S; JMAAV. Prediction of response to treatment by gene expression profiling of peripheral blood in patients with microscopic polyangiitis. *PLoS One*. 17;8(5):e63182, 2013
- 7) Michimata R, Watari H, Tomaru U, Sakuragi N, Ishizu A. Human papillomavirus 16-positive uterine cervical squamous cell carcinoma with coinfection with human papillomavirus 34 has a lower incidence in lymph node metastasis than that without coinfection with human papillomavirus 34. *Pathobiology*. 80(5):259-64, 2013
- 8) Tomaru U, Kasahara M. Thymoproteasome: role in thymic selection and clinical significance as a diagnostic marker for thymic epithelial tumors. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 61(5):357-65, 2013
- 9) Miyatake Y, Oliveira AL, Jarbou MA, Ota S, Tomaru U, Teshima T, Hall WW, Kasahara M. Protective roles of epithelial cells in the survival of adult T-cell leukemia/lymphoma cells. *Am J Pathol*. 182(5):1832-42, 2013
- 10) Sato T, Yamano Y, Tomaru U, Shimizu Y, Ando H, Okazaki T, Nagafuchi H, Shimizu J, Ozaki S, Miyazawa T, Yudoh K, Oka H, Suzuki N. Serum level of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 as a biomarker of disease activity in relapsing polychondritis. *Mod Rheumatol*. 24(1):129-36, 2014
- 11) Ströbel P, Hartmann E, Rosenwald A, Kalla J, Ott G, Friedel G, Schalke B, Kasahara M, Tomaru U, Marx A. Corticomedullary differentiation and maturational arrest in thymomas. *Histopathology*. 64(4):557-66, 2014
- 12) Nakazawa D, Shida H, Tomaru U, Yoshida M, Nishio S, Atsumi T, Ishizu A. Enhanced Formation and Disordered Regulation of NETs in Myeloperoxidase-ANCA-Associated Microscopic Polyangiitis. *J Am Soc Nephrol*. 2014, in press
2. 学会等での講演、発表  
国際会議
- 1) Miyatake, Y., André L.A. Oliveira., Mohamed Ali Jarbou., Ota, S., Tomaru, U., Teshima, T., William W. Hall and Kasahara, M., : Epithelial cells protect survival of adult T-cell leukemia/lymphoma cells. 16th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses HTLV 2013, Montreal, Quebec, Canada, June 26 to 30, 2013
- 国内会議
- 1) 外丸詩野：プロテアソームの機能異常と病態 第102回日本病理学会総会 札