

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患政策研究事業

神経免疫疾患領域における難病の医療水準と
患者のQOL向上に資する研究（神経免疫班）

令和5年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 桑原 聡

令和6(2024)年3月

目 次

I. 総括研究報告

- 神経免疫疾患領域における難病の医療水準と患者の QOL 向上に資する研究 1
千葉大学・大学院医学研究院 桑原 聡

II. 分担研究報告

1. 小児期発症重症筋無力症の全数調査 10
東京女子医科大学・医学部 石垣 景子
2. アイザックス症候群の全国調査 ----- 12
徳島大学・大学院医歯薬学研究部 和泉 唯信
3. スティッフパーソン症候群 診断基準の検証とバイオマーカー探索 14
徳島大学・大学院医歯薬学研究部 和泉 唯信
4. 数理モデルに基づく中枢神経における同心円状脱髄形成メカニズムの解明 16
九州大学・大学院医学研究院 磯部 紀子
5. 中枢神経自己免疫性疾患におけるグルココルチコイド使用と椎体骨折との関連
..... 19
九州大学・大学院医学研究院 磯部 紀子
6. MOG 抗体関連疾患における髄液 IL-6 と臨床パラメーターの検討----- 21
千葉大学・医学部附属病院 鶴沢 顕之
7. 神経免疫分野の医療経済分析 2023 24
国際医療福祉大学・医学部脳神経内科 荻野 美恵子
8. 急性発症 CIDP と脱髄型 GBS(AIDP)との急性期における鑑別：臨床的，免疫
学的解析 26
埼玉医科大学総合医療センター・脳神経内科 海田 賢一

9. 炎症性グリア病である視神経脊髄炎におけるステージ依存性免疫ダイナミクスの研究.....28
新潟大学・大学院医歯学総合研究科 河内 泉
10. 「自己免疫介在性脳炎・脳症」(NMDA 受容体抗体脳炎・LGI1 抗体脳炎) の診断基準・重症度分類および診療ガイドライン策定に向けた全国疫学調査: NMDA 受容体抗体脳炎に関する一次調査及び二次調査結果.....31
新潟大学・大学院医歯学総合研究科 河内 泉
11. CIDP と自己免疫性ノドパチーにおける病理学的基盤に関する検討.....34
佐賀大学・医学部内科学講座 小池 春樹
12. 神経免疫疾患領域における難病の医療水準と患者の QOL 向上に資する研究班.....36
慶應義塾大学・医学部 佐藤 泰憲
13. 多発性硬化症合併妊娠におけるフマル酸ジメチルとナタリズマブの使用経験 38
東京女子医科大学・医学部 清水 優子
14. NMO 疾患レジストリ構築および MS 病勢バイオマーカー開発.....41
国際医療福祉大学・医学部 竹内 英之
15. 視神経脊髄炎スペクトラム障害に対する新規治療薬の有効性と安全性について (RIN-G 試験)43
国立病院機構 宇多野病院・臨床研究部 田原 将行
16. 神経免疫疾患領域における難病の医療水準と患者の QOL 向上に資する研究 45
東北医科薬科大学・医学部 中島 一郎
17. 多発性硬化症 (MS) ・NMOSD の病態の解明および診断に役立つバイオマーカーの確立.....47
富山大学・学術研究部医学系脳神経内科 中辻 裕司
18. 多発性硬化症患者におけるフマル酸ジメチル(DMF)投与での活動指標の検討49
金沢医科大学・医学部 中西 恵美

19. 多発性硬化症に対する髄鞘特異的イメージングによる個別化医療の検討51
慶應義塾大学・医学部内科学講座 中原 仁
20. ①多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害診療ガイドライン改訂,
②多発性硬化症患者の神経障害を評価するスマートフォン・アプリケーション
の予備的研究
③全身型重症筋無力症の嚥下摂食障害, 構音発声障害の検討53
国立病院機構北海道医療センター・臨床研究部 新野 正明
21. 特定疾患診断基準における MG/LEMS の電気生理検査での境界例の検討 ...57
帝京大学・医学部 畑中 裕己
22. 抗 MOG 抗体関連疾患の国際診断基準の検証と課題58
一般財団法人脳神経疾患研究所・多発性硬化症・視神経脊髄炎センター
藤原 一男
23. CIDP のレジストリ構築と診療ガイドラインの作成、クロウ・深瀬症候群の診
療ガイドラインの作成60
千葉大学・医学部附属病院 三澤 園子
24. エクリズマブ投与全身型重症筋無力症の病態生理特性に関する多施設共同臨床
研究—バイオマーカー探索の試み—62
国際医療福祉大学・医学部 村井 弘之
25. トリプトファン固定化カラムは IgG のヒンジ部を介して IgG を精製できる ..64
長崎総合科学大学・工学研究科 本村 政勝
26. 筋特異的チロシンキナーゼ (MuSK) 抗体を活用した IgG4 選択的免疫吸着カラム
の基礎研究67
長崎総合科学大学・工学研究科 本村 政勝
27. 多発性硬化症および視神経脊髄炎の個別化医療実現に向けた研究70
国立精神・神経医療研究センター・神経研究所 山村 隆

28. 日本人多発性硬化症患者における slowly expanding lesion と疾患活動性・脳萎縮進行の関連性	73
--	----

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科 横田 隆徳

29. 重症筋無力症の重症度に影響する因子の検討 -全国疫学調査 2006、2018 の比較 -	75
--	----

金沢大学・保健管理センター 吉川 弘明

30. 重症筋無力症の治療方法に関する検討 -全国疫学調査 2006、2018 の比較-.....	77
---	----

金沢大学・保健管理センター 吉川 弘明

III. 研究成果の刊行に関する一覧表.....	79
--------------------------	----

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
神経免疫疾患領域における難病の医療水準と患者の QOL 向上に資する研究
総括研究報告書

研究代表者 桑原 聡 千葉大学大学院医学研究院 脳神経内科学 教授

研究要旨

担当する7つの神経免疫疾患（1：重症筋無力症（MG）、2：多発性硬化症／視神経脊髄炎（MS/NMO）、3：慢性炎症性脱髄性多発神経炎／多単性運動ニューロパチー（CIDP/MMN）、4：クロウ・深瀬症候群、5：アトピー性脊髄炎、6：アイザックス症候群、7：ビッカースタッフ脳幹脳炎）について診断基準・重症度分類、全国調査（診療実態調査）、診療ガイドラインの整備を行った。MGについては全国調査の結果を報告し、診療ガイドラインの改訂を行った。MS/NMOは全国調査の解析を終了し、ガイドラインの改訂を行った。CIDP/MMNについてもガイドラインの改訂を行い、全国調査の結果の報告を行った。また難病プラットフォームを利用した長期縦断的疾患レジストリの構築を進めており、難病プラットフォームへの申請を行い、POEMS、CIDP/MMN、NMOの入力システム構築を終了し、症例エントリーを進めている。令和6年1月11-12日に、本政策研究班と神経免疫性疾患に関するAMED実用化研究班との合同班会議を開催し情報交換・共有を行った。

A. 研究目的

本研究では本難治性疾患克服研究事業において長年研究が継続された神経免疫疾患のうち、指定難病である7疾患（括弧内は告示番号、令和2年度登録患者数）を対象として政策研究推進を行う。

1)重症筋無力症（MG）（11、25416人）、2)多発性硬化症／視神経脊髄炎（MS/NMO）（13、21437人）、3)慢性炎症性脱髄性多発神経炎／多単性運動ニューロパチー（CIDP/MMN）（14、5158人）、4)クロウ・深瀬症候群（POEMS 症候群*難病対策委員会から病名変更の推奨あり併記）（16、215人）、5)アトピー性脊髄炎（116、40人）、6)アイザックス症候群（119、108人）、7)、ビッカースタッフ脳幹脳炎（128、83人）。これらの疾患の予後は病態解明、治療の進歩、行政・社会的支援の整備により改善しているものの、未だ難治例は多く、また寛解の維持に高額医療（生物学的製剤、免疫グロブリン療法など）が必要であり医療経済を効率化する問題点も残されている。本研究では各疾患において診断基準・重症度分類・診療ガイドラインの策定・改訂を行うのみならず、全国調査による疫学・病態変遷、治療による疾患アウトカムの変化の評価・検証、疾患レジストリの構築、疾患バイオマーカー探索、関連学会（日本神経学会、日本神経免疫学会、日本神経治療学会）・患者会との連携、関連するAMED研究班との合同班会議を行うことにより、厚生労働省の政策が、患

者の予後や経済的負担を含めた QOL にどのような変化をもたらしているかをオールジャパン体制で多方面から明らかにする。

B. 研究方法

各疾患において、全国調査（MOG抗体関連疾患、自己免疫性脳炎）、診療ガイドラインの作成（MG、MS/NMO、CIDP/MMN）、レジストリ構築（MG、NMOSD、CIDP/MMN、クロウ・深瀬症候群）、診断基準と重症度分類策定（自己免疫性脳炎、MG/LEMS、クロウ・深瀬症候群、ビッカースタッフ脳幹脳炎、免疫介在性脳症、アイザックス症候群、スティッフパーソン症候群）を行った。

（倫理面への配慮）

全国調査に関しては連結可能匿名化データを用いて行った。

C. 研究結果

MG 等（幹事：吉川弘明）

本グループでは、神経筋接合部における免疫介在性疾患である MG とランバート・イートン症候群（LEMS）を研究対象としている。MG の全国調査は本グループにより R 元年に行われており、疫学・生物統計担当者の指導下に設計・調査項目・方法の有用性の検証、患者 QOL について解析を行い研究成果を公表した。また、R4 年に MG・LEMS 診療ガイドラインの改訂を行った。難病プラットフォームを利用した疾患レジストリの立ち上げについて検討を進めている。

疾患バイオマーカーの検索は継続的に行った。

今年度の班会議では以下のような発表が行われ、活発な議論が行われた。全国疫学調査 2006 と 2018 のデータを比較したところ、2018 年で有病率の増加、女性優位性の低下、高齢発症患者が増えていること、重症抑制因子が変化していることが明らかになった(吉川)。また、免疫抑制剤や免疫グロブリンの使用頻度が上昇し、ステロイド使用量と胸腺摘除術施行率が有意に低下していた(吉川)。国内多施設でのエクリズマブ使用患者での前向き研究により、Kv1.4 抗体陽性例で治療効果が高い可能性があることが報告された(村井)。小児期発症 MG を対象とした全国疫学調査の実施予定が発表された(石垣)。トリプトファン固定カラムは血清から IgG のヒンジ部を介して IgG を精製できることが報告された(本村)。糖代謝異常を合併している後期発症 MG の患者は予後が悪いことが示され、予後予測因子になりうる可能性が報告された(鶴沢)。現在の MG の診断基準に含まれる RNS の基準を 10% から 6% に下げることで抗体陰性例の診断感度をあげることができると、LEMS の電気生理基準については妥当であることが示された(畑中)。また MG の構音・嚥下障害は自覚症状がなくても検査で陽性となることが多いため、評価を行うことの重要性が示された(新野)。IgG4 モノクロナル固定化カラムでは IgG4 と MuSK 抗体を選択的に吸着し、溶出できることが報告され、将来的に治療応用できる可能性が示された(本村)。ガイドラインの児希望患者の対応に関する記載内容についての検討が報告された(河内)。MG の高額薬剤の費用対効果分析の現状と課題について報告された(荻野)。

MS/NMO 等(幹事: 中島一郎)

MS、NMO の全国調査は R 元年に行われており、結果を公表予定である。また、R5 年にガイドラインの改訂を行った。MS や NMO では既存のバイオマーカーが重症度判定や予後の推定、治療反応性の予測などに有用であるが、全国調査などにより有用性が明らかになったものについては保険収載すべき検査項目として提言する。また NMOSD において難病プラットホームを利用した疾患レジストリが立ち上がり、症例エントリーを進めている。MOG 抗体関連疾患(MOGAD)については、全国疫学調査を施行し R5 年に結果の公表が行われた。新規難病申請を目指して準備を進めている。

今年度の班会議では以下のような発表が行われ、活発な議論が行われた。MS、NMOSD の診療ガイドライン改訂の内容が報告された(新

野)。MOGAD の診断基準、全国調査の全国調査で得られた臨床情報の解析結果が示され、新規難病申請の準備を進めていることが報告された(中島)。NMOSD、MOGAD の症例レジストリの構築について発表があり、今後の臨床研究・新規治療開発の促進に結びつく可能性が示された(中島)。アトピー性皮膚炎の推定患者数が 120 人で、小児例はまれで女性優位性があることが発表された(吉良、紙面発表のみ)。NMOSD に対するリツキシマブの臨床試験終了後、他の生物学的製剤へ変更した場合でも高い再発抑制効果が持続していることが報告された(田原)。MS 再発時の髄液 LOTUS と重症度には負の相関があり、髄液 LOTUS 低下群では再発リスクが高い可能性が示された(竹内)。シボニモド導入 3 か月後のエフェクターメモリー T 細胞頻度は長期の治療反応性と関連しており、biomarker となる可能性が報告された(山村)。スマホアプリを用いていくつかの検査において、MS 患者と健常者の弁別が可能であったことが示された(新野)。MOGAD の国際診断基準が検証され、MOG 抗体は陽性であっても主要臨床症候を満たさないことがあったり、髄液のみで MOG 抗体が陽性になった場合は基準を満たさず、MOGAD と診断できない症例が存在することが今後の課題として提唱された(藤原)。MOGAD で髄液 IL-6 が顕著に増加し、臨床パラメータと相関が認められており biomarker 候補となりうるということが報告された(鶴沢)。また血清の補体 Ba、sC5b-9 が NMOSD の再発頻度と関連していてバイオマーカーとなりうるということが報告された(宮本)。IL-6R 抗体治療によって B 細胞やプラズマブラストが免疫制御機能を獲得する可能性が示された(千原)。11C-酢酸 PET が中枢神経系におけるアストロサイトイメージングの有用なツールになる可能性が示唆された(中辻)。MRI での ALPS index を用いた解析で、MOGAD で glymphatic system の障害が生じている可能性と SPMS で RRMS より glymphatic system の障害が強い可能性が報告された(富沢)。病理学的なステージ依存性に顆粒球の浸潤を認め細胞性免疫が NMOSD に重要な働きをしている可能性があることが示された(河内)。50 歳以上の MS 患者において、再発なし、予後不良因子がない、SPMS への移行リスクがない症例では DMD の中止検討の可能性が報告された(清水)。MS、NMOSD での中等量以上のステロイド内服は椎体骨折発症のリスクとなることが報告された(磯部)。MRI での NLD index は MS における身体障害、高次脳機能障害との関連があることが示された(中原)。

多数の MS 症例において B 細胞除去療法の有効性・安全性が検討され、効果の高さ、安全性の高さが報告された（斎田）。日本人 MS 患者の 1/3 で slowly expanding lesion が認められ、臨床的予後との関連も示され、疾患活動性の biomarker となることが示された（横田）。DMF 服用後の MS で CD4+CD29+helper inducer T 細胞の低下と細胞障害性因子の発現低下が生じる可能性があり、治療反応性の biomarker となりえることが報告された（中西）。ガイドラインの挙児希望患者の対応に関する記載内容についての検討が報告された（河内）。MS 合併妊娠症例におけるフマル酸ジメチルとナタリズマブの使用経験が報告された（清水）。MS、NMOSD における高額薬剤の費用対効果分析の現状と課題について報告された（荻野）。

CIDP/MMN（幹事：三澤園子）

R6 年に関連学会と連携して診療ガイドラインの改訂を行った。症例の収集と実態把握の横断研究を行っていくため、R5 年度に難病プラットフォームを利用した疾患レジストリを構築し、症例エントリーを開始している。

今年度の班会議では以下のような発表が行われ、活発な議論が行われた。CIDP/MMN ガイドライン委員で改訂の最終段階であること、レジストリの症例登録が進んでおり、登録患者の臨床的特徴などが報告された（三澤）。IgG4 自己抗体陽性 CIDP 例におけるリツキシマブの有効性が、安全性が報告され、承認申請につながられるか検討中である旨が報告された（飯島）。CIDP の一部は LGI4+自己免疫性ノドパチーであり、臨床的特徴や、MRI での神経肥厚が特徴的であることなどが報告された（吉良、紙面発表のみ）。自己免疫性ノドパチーではマクロファージによる脱髄像は認めず、髄鞘終末・軸索膜間の接着不全が伝導障害を来していることが示された（小池）。ガイドラインの挙児希望患者の対応に関する記載内容についての検討が報告された（河内）

クロウ・深瀬症候群等（幹事：三澤園子）

本グループでは R2 年度に立ち上げた全国レジストリ体制を拡充し、難病プラットフォームに移行して臨床的分析に有用なデータ収集を行う準備を進めている。また、診断基準と重症度分類の妥当性を検証し、標準的神経治療作成の準備を進めている。

今年度の班会議では以下のような発表が行われ、活発な議論が行われた。クロウ・深瀬症候群ガイドラインはなく、エビデンスも少ないため

標準的神経治療を作成すること、全国調査を実施する予定であることが報告された（三澤）。

ビッカースタッフ脳幹脳炎、免疫介在性脳症等（幹事：河内泉）

本グループでは、ビッカースタッフ脳幹脳炎、免疫介在性脳炎・脳症、肥厚性硬膜炎の研究を行う。NMDAR 抗体陽性脳炎、LGI1 抗体陽性脳炎は R4 年度に全国調査を行い、結果の解析を行い論文作成を進めている。また診療ガイドライン作成に着手すべく準備を進めている。

今年度の班会議では以下のような発表が行われ、活発な議論が行われた。NMDAR 脳炎と LGI1 脳炎の診断基準や重症度分類を作成し、診療ガイドライン策定の準備を進めていること、全国調査二次調査の解析を行うことで臨床的特徴を明らかにすることが報告された（河内）。NMDAR 脳炎回復期の患者に QOL の調査を施行したところ、社会的 QOL の低下が認められ、特に神経症状が後遺している症例で顕著であったことが報告された（原）。本邦における GFAP アストロサイトパチーの臨床像の特徴が発表され、今後、疾患バイオマーカーの探索や全国調査などが予定されていることが報告された（木村）。H index scale は簡易な方法で NMDAR 脳炎の臨床経過を予測する重要な指標となる可能性があることが示された（飯塚）。

アイザックス症候群、スティッフパーソン症候群（幹事：和泉唯信）

本グループでは、R3 年度にアイザックス症候群の全国調査を行い結果の公表と診断基準・重症度分類の検証を行う準備を進めている。スティッフパーソン症候群は、H30 年に施行された全国調査の結果を踏まえ診断基準の検証とバイオマーカー検索を進める予定である。指定難病に未指定であるため、新規難病申請を目指して準備を進めている。

今年度の班会議では以下のような発表が行われ、活発な議論が行われた。アイザックス症候群の全国調査の結果が発表され、治療前の重症度が予後に影響する可能性があり、早期の診断が重要であることが報告された（和泉）。また、スティッフパーソン症候群については、診断基準の検証、自己抗体の測定、国際共同 GWAS 研究などを進めていき治療方針の基盤としたい旨が発表された（和泉）。

D. 考察

本研究には疫学・生物統計学、医療経済担当が参加し、厚生労働省の政策が予後や医療経済を

含めたQOLにもたらした変化を多面的に明らかにできる。また、全国調査の内容は、難病全般に応用可能なアウトカムメジャーとして、広く利用される可能性がある。

E. 結論

- ・対象とする神経免疫疾患の診療実態、問題点を解決することにより診療ガイドラインが作成・改訂される。
- ・高額医療（MG、MS/NMO、CIDP/MMN に対する生物学的製剤・免疫グロブリン療法）の適応が明確化し、医療経済の改善につながる。
- ・患者 QOL の向上が達成される。
- ・AMED 実用化研究班との連携により病態解明・治療法確立が達成され、疾患の克服につながる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表.

1. Uzawa A, Yasuda M, Akamine H, Onishi Y, Handa H, Ogaya E, Ozawa Y, Masuda H, Mori M, Kuwabara S. Markedly upregulated serum semaphorin 4A as a novel activity marker of myasthenia gravis. *Scand J Immunol*. 2024;99(5):e13360.
2. Uzawa A, Mori M, Masuda H, Uchida T, Muto M, Ohtani R, Aoyama S, Kuwabara S. Long-term disability progression in aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder: a retrospective analysis of 101 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2024 in press
3. Yasuda M, Uzawa A, Kuwabara S, Suzuki S, Akamine H, Onishi Y, Ozawa Y, Kawaguchi N, Kubota T, Takahashi MP, Suzuki Y, Watanabe G, Kimura T, Sugimoto T, Samukawa M, Minami N, Masuda M, Konno S, Nagane Y, Utsugisawa K. Clinical features and outcomes of patients with muscle-specific kinase antibody-positive myasthenia gravis in Japan. *J Neuroimmunol*. 2023;385:578241.
4. Yasuda M, Uzawa A, Ozawa Y, Kojima Y, Onishi Y, Akamine H, Kuwabara S. Serum cytokine profiles in myasthenia gravis with anti-muscle-specific kinase antibodies. *J Neuroimmunol*. 2023;384:578205.
5. Ozawa Y, Uzawa A, Onishi Y, Yasuda M, Kojima Y, Kuwabara S. Activation of the classical complement pathway in myasthenia gravis with acetylcholine receptor antibodies. *Muscle Nerve*. 2023;68(5):798-804.
6. Masuda H, Mori M, Hirano S, Uzawa A, Uchida T, Muto M, Ohtani R, Aoki R, Hirano Y; Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (J-ADNI); Kuwabara S. Higher longitudinal brain white matter atrophy rate in aquaporin-4 IgG-positive NMOSD compared with healthy controls. *Sci Rep*. 2023;13(1):12631.
7. Murakami E, Uzawa A, Ozawa Y, Yasuda M, Onishi Y, Ozawa Y, Akamine H, Kawamoto M, Shiko Y, Kawasaki Y, Kuwabara S. Effects of BL 23 (Shenshu) acupuncture on serum cytokine levels in healthy adults: A randomized double-blind sham-controlled phase 1 study. *J Neuroimmunol*. 2023;382:578165.
8. Nakamura M, Ogawa R, Fujimori J, Uzawa A, Sato Y, Nagashima K, Kuriyama N, Kuwabara S, Nakashima I. Epidemiological and clinical characteristics of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease in a nationwide survey. *Mult Scler*. 2023;29(4-5):530-539.
9. 松井尚子、田中恵子、和泉唯信
スティッフパーソン症候群. *BRAIN and NERVE* 75 (6): 749-754, 2023
10. Matsui N, Tanaka K, Ishida M, Yamamoto Y, Matsubara Y, Saika R, Iizuka T, Nakamura K, Kuriyama N, Matsui M, Arisawa K, Nakamura Y, Kaji R, Kuwabara S, Izumi Y. Japanese SPS Study. Prevalence, clinical profiles, and prognosis of Stiff-person syndrome in Japanese nationwide survey. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 32(7): e200165., 2023
11. Tokuyasu D, Suzuki S, Uzawa A, Nagane Y, Masuda M, Konno S, Kubota T, Samukawa M, Sugimoto T, Ishizuchi K, Oyama M, Yasuda M, Akamine H, Onishi Y, Suzuki Y, Kawaguchi N, Minami N, Kimura T, Takahashi MP, Murai H, Utsugisawa K. Real-world experience with eculizumab and switching to ravulizumab for generalized myasthenia gravis. *Ann Clin Transl Neurol*. 2024 Apr 4. in press
12. Suzuki S, Uzawa A, Nagane Y, Masuda M, Konno S, Kubota T, Samukawa M, Ishizuchi K, Tokuyasu D, Handa H, Yasuda M, Kawaguchi N, Kimura T, Suzuki Y, Sugimoto T, Minami N, Takahashi MP, Murai H, Utsugisawa K. Therapeutic Responses to Efgartigimod for Generalized Myasthenia Gravis in Japan. *Neurol Clin Pract*. 2024;14(3):e200276.
13. Kawachi I, et al. Stage-dependent immunity orchestrates AQP4 antibody-guided NMOSD pathology: A role for netting neutrophils with

- resident memory T cells *in situ*. *Acta Neuropathologica* 2024, in press
14. 河内泉. 多発性硬化症の治療. 特集I 神経免疫疾患-病態から最新治療まで. 脳神経内科 2024;100(1):16-25.
 15. 河内泉. 神経領域. 特集: IgG4関連疾患. III. 各論 (診断と治療). 日本臨床 2024;82(3):406-412.
 16. 河内泉. 多発性硬化症 (MS), 視神経脊髄炎スペクトラム障害 (NMOSD). 特集 病棟・外来でよくみる気になる神経診療Up to Date. 月刊薬事2024;66(4):85(741)-90(746).
 17. 河内泉, 他. 第3章 状況ごとの診療のコツ, エキスパートが教えます! 8. MS・NMOSD・ADEMを含めた自己免疫性中枢神経疾患を考えるタイミング. レジデントノート増刊. 救急、プライマリ・ケアでの神経診療がわかる、できる! ~重要疾患を見抜く病歴聴取・神経診察を脳神経内科のエキスパートがやさしく教えます」安藤孝志編集. 25(8):1499(193)-1510(204), 2023. 2023年7月20日発行. 羊土社, 東京.
 18. 河内泉, その他 (多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン作成委員会). 日本神経学会監修. 多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン2023. 2023年9月発行. 医学書院. 東京.
 19. 河内泉, H. 脱髄性疾患. 非感染性炎症性疾患. 3-1. 肥厚性硬膜炎. 下畑享良編集. 脳神経内科診断ハンドブック. 改訂第2版. 2024年3月20日発行. 260-268頁. 中外医学社. 東京.
 20. 河内泉. 自己免疫性脳炎・脳症の治療. 下畑享良編集. 自己免疫性脳炎・関連疾患ハンドブック. 29-42頁. 2023年5月1日発行. 金芳堂. 京都.
 21. 河内泉. 悪性腫瘍の遠隔効果による神経障害. 福井次矢・高木誠・小室一成総編集. 今日の治療指針 2024年版—私はこう治療している. 1016-1018頁. 2024年1月1日発行. 医学書院. 東京.
 22. Mouri N, Koike H, Fukami Y, Takahashi M, Yagi S, Furukawa S, Suzuki M, Kishimoto Y, Murate K, Nukui T, Yoshida T, Kudo Y, Tada M, Higashiyama Y, Watanabe H, Nakatsuji Y, Tanaka F, Katsuno M. Granuloma, vasculitis, and demyelination in sarcoid neuropathy. *Eur J Neurol* 2024; 31(1): e16091, 2024.
 23. Fukami Y, Iijima M, Koike H, Yagi S, Furukawa S, Mouri N, Ouchida J, Murakami A, Iida M, Yokoi S, Hashizume A, Iguchi Y, Imagama S, Katsuno M. Autoantibodies Against Dihydrolipoamide S-Acetyltransferase in Immune-Mediated Neuropathies. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 11(2): e200199, 2024.
 24. Nakane S, Koike H, Hayashi T, Nakatsuji Y. Autoimmune Autonomic Neuropathy: From Pathogenesis to Diagnosis. *Int J Mol Sci* 25(4): 2296, 2024.
 25. Ohyama K, Koike H, Tanaka M, Nosaki Y, Yokoi T, Iwai K, Katsuno M. A Bioelectrical Impedance Analysis for the Assessment of Muscle Atrophy in Patients with Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy. *Intern Med* 62(9): 1273-1278, 2023.
 26. Fukushima T, Ikeda S, Tomita M, Mori Y, Fukami Y, Koike H, Katsuno M, Ogata H, Isobe N, Hattori N. Demyelinating Neuropathy with Markedly Elevated Serum IgG4 Levels and Anti-Contactin 1 IgG4 Antibody. *Intern Med* 62(9): 1341-1344, 2023.
 27. 清水優子. 妊娠と脱髄疾患およびその類似疾患. *BRAIN and NERVE* 75(9):1005-1014, 2023
 28. 清水優子. 重症筋無力症 update 妊娠と出産 *CLINICAL NEUROSCIENCE* 41 (11) :1500-1502、2023
 29. 清水優子. 産前産後の慢性疾患のケア—てんかん、免疫性神経疾患を中心に。日本医師会雑誌 152 (6) : 631-636、2023
 30. 清水優子. 特集 1 神経免疫疾患—病態から最新治療まで 視神経脊髄炎関連疾患の治療. 脳神経内科100 (1) : 2024
 31. Kondo A, Ikeguchi R, Kitagawa K, Shimizu Y. Disease activity and progression Disease Activity and Progression of Disability in Multiple Sclerosis Patients Aged Over 50 With or Without Disease-Modifying Drug Treatment: A Retrospective Cohort Study. *Cureus* 15(12):e49927、2023
 32. Fujimori J, Nakashima I. Early-stage volume losses in the corpus callosum and thalamus predict the progression of brain atrophy in patients with multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 387:578280, 2024.
 33. Akaishi T, Fujimori J, Nakashima I. Enlarged choroid plexus in multiple sclerosis is associated with increased lesion load and atrophy in white matter but not gray matter atrophy. *Mult Scler Relat Disord* 82:105424, 2024.
 34. Akaishi T, Fujimori J, Nakashima I. Basal Ganglia Atrophy and Impaired Cognitive

- Processing Speed in Multiple Sclerosis. *Cureus* 16:e52603, 2024.
35. Nakamura M, Ogawa R, Fujimori J, Uzawa A, Sato Y, Nagashima K, Kuriyama N, Kuwabara S, Nakashima I. Epidemiological and clinical characteristics of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease in a nationwide survey. *Mult Scler* 29:530-539, 2023.
 36. Akaishi T, Takahashi T, Misu T, Fujihara K, Nakashima I, Aoki M. Time-Dependent Analysis of Sicca Symptoms and Anti-Ro/SSA and Anti-La/SSB Antibodies in Patients with AQP4-IgG-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Tohoku J Exp Med* 260:215-221, 2023.
 37. Akaishi T, Misu T, Fujihara K, Nakaya K, Nakaya N, Nakamura T, Kogure M, Hatanaka R, Itabashi F, Kanno I, Kaneko K, Takahashi T, Fujimori J, Takai Y, Nishiyama S, Ishii T, Aoki M, Nakashima I, Hozawa A. White blood cell count profiles in anti-aquaporin-4 antibody seropositive neuromyelitis optica spectrum disorder and anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. *Sci Rep* 13:6481, 2023.
 38. Kato H, Okuno T, Isohashi K, Koda T, Shimizu M, Mochizuki H, Nakatsuji Y, Hatazawa J. Astrocyte metabolism in multiple sclerosis investigated by 1-C-11 acetate PET. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2021, 41(2):369-379.
 39. Motegi H, Kufukihara K, Kitagawa S, Sekiguchi K, Hata J, Fujiwara H, Jinzaki M, Okano H, Nakamura M, Iguchi Y, Nakahara J. Non-lesional white matter changes depicted by q-space diffusional MRI correlate with clinical disabilities in multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 456:122851, 2024.
 40. Miyazaki Y, Sakushima K, Niino M, Takahashi E, Oiwa K, Naganuma R, Amino I, Akimoto S, Minami N, Yabe I, Kikuchi S. Smoking and younger age at onset in anti-acetylcholine receptor antibody-positive myasthenia gravis. *Immunol Med.* 2023;46:77-83.
 41. 宮崎雄生, 新野正明, 高橋恵里, 佐藤智香, 長沼亮滋, 網野 格, 秋本幸子, 南 尚哉, 菊地誠志. 多発性硬化症患者の神経障害を評価するスマートフォン・アプリケーションの予備的研究. 北海道医療センター医学雑誌, accepted.
 42. Aotsuka Y, Misawa S, Suichi T, Shibuya K, Nakamura K, Kano H, Otani R, Morooka M, Ogushi M, Nagashima K, Sato Y, Kuriyama N, Kuwabara S. Prevalence, Clinical Profiles, and Prognosis of CIDP in Japanese Nationwide Survey: Analyses of 1,257 Diagnosis-Confirmed Patients. *Neurology.* 102 (6):e209130, 2024
 43. Aotsuka Y, Misawa S, Suichi T, Shibuya K, Nakamura K, Kano H, Otani R, Morooka M, Ogushi M, Nagashima K, Sato Y, Kuriyama N, Kuwabara S. Prevalence and clinical profiles of anti-myelin-associated glycoprotein neuropathy in Japan: A nationwide survey study of 133 patients. *Eur J Neurol.* 31(5):e16249, 2024
 44. Murai H, Utsugisawa K, Motomura M, Imai T, Uzawa A, Suzuki S. The Japanese clinical guidelines 2022 for myasthenia gravis and Lambert–Eaton myasthenic syndrome. *Clin Exp Neuroimmunol* 2023 Jan 9; 14: 19-27.
 45. Narita T, Nakane S, Nagaishi A, Minami N, Niino M, Kawaguchi N, Murai H, Kira J, Shimizu J, Iwasa K, Yoshikawa H, Hatanaka Y, Sonoo M, Shimizu Y, Matsuo H: Immunotherapy for ocular myasthenia gravis: an observational study in Japan. *Ther Adv Neurol Disord* 2023 Apr 4; 16: 17562864231163819
 46. 本村政勝, 入岡隆. [ランバートン・イー トン筋無力症候群: 病原性自己抗体の臨床 的意義. *Brain Nerve.* ;75巻7号:837-845,2023
 47. 北之園寛子, 吉村俊祐, 白石裕一, 本村政勝. ランバート・イー トン筋無力症候群 (LEMS) の診療. *Brain Nerve.*;76巻1号:33-40,2024
 48. Lin, Y., S. Sakuraba, C. Masikamany, J. Reddy, Y. Tanaka, S. Miyake, and T. Yamamura. Harnessing autoimmunity with dominant self-peptide: Modulating the sustainability of tissue-preferential antigen-specific Tregs by governing the binding stability via peptide flanking residues. *J. Autoimmunity* 2023 Sep 14; 140:103094
 49. Matsuoka, T., M. Araki, Y. Lin, T. Okamoto, R. Gold, N. Chihara, W. Sato, A. Kimura, H. Tachimori, K. Miyamoto, S. Kusunoki, and T. Yamamura: Long-term effects of IL-6 receptor blockade therapy on regulatory lymphocytes and neutrophils in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurol: Neuroimmunol Neuroinflamm* 11: e200173. 2024
 50. Amano, E., W. Sato, Y. Kimura, A. Kimura, Y. Lin, T. Okamoto, N. Sato, T. Yokota, and T. Yamamura: CD11^{high} B cell expansion is associated with severity and brain atrophy in neuromyelitis optica. *Neurology: Neuroimmunol Neuroinflamm* 11, e200206, 2024
 51. Minote, M., W. Sato, K. Kimura, Y. Lin, T. Okamoto, R. Takahashi, and T. Yamamura: High frequency of circulating non-classical monocytes is associated with stable remission in multiple sclerosis. *Immunol Med* (in press), 2024

52. Murai Y, Yamashita N, Watanabe M, Nomura Y, Motomura M, Yoshikawa H, Nakamura Y, Kawaguchi N, Onodera H, Araga S, Isobe N, Nagai M, Kira J. Characteristics of myasthenia gravis according to onset-age: Japanese nationwide survey. J Neurol Sci. 305(1-2):97-102, 2011
 53. Yoshikawa H, Adachi Y, Nakamura Y, Kuriyama N, Murai H, Nomura Y, Sakai Y, Iwasa K, Furukawa Y, Kuwabara S, Matsui M; Taskforce of Validation of Evidence-based Diagnosis and Guidelines, and Impact on Quality of Life (QOL) in Patients with Neuroimmunological Diseases. PLoS One. 17(9):e0274161, 2022
 54. Yoshikawa H. Autoimmunity to acetylcholine receptor channels. Neurology and Clinical Neuroscience, <https://doi.org/10.1111/ncn3.12659>, 2022.
 55. Yoshikawa H. Epidemiological study of myasthenia gravis in Japan. Clinical & Experimental Neuroimmunology. 14(1):13-18, 2023
2. 学会発表
1. 桑原聡. 希少神経免疫疾患の診断・治療アルゴリズムと自己抗体の意義. 第35回 日本神経免疫学会学術大会, 2023. 9. 13, 東京
 2. Naoko Matsui, Keiko Tanaka, Yohei Yamamoto, Reiko Saika, Takahiro Iizuka, Makoto Matsui, Kokichi Arisawa, Ryuji Kaji, Satoshi Kuwabara, Yuishin Izumi. Prevalence, clinical profiles, and prognosis of Stiff-person syndrome in Japanese nationwide survey. The 9th Congress of the European Academy of Neurology (EAN) 2023 年 7 月 3 日 (Budapest)
 3. 松井尚子、和泉唯信. Stiff-person 症候群の現状と課題. 第35回日本神経免疫学会学術集会 2023 年 9 月 13 日 (東京)
 4. 山崎友梨乃、吉良雄一、田中栄蔵、眞崎勝久、篠田紘司、山崎亮、磯部紀子. 中枢神経自己免疫性疾患におけるステロイド使用と椎体骨折との関連：全脊椎MRIを用いた検討. 日本内科学会講演会. 2024.4.13. 東京
 5. Akiyuki Uzawa, et al. E#Long-term safety and efficacy of efgartigimod in patients with gMG: interim results from ADAPT-SC+, 第64回日本神経学会学術大会, 2023 年 5 月 31 日, 千葉
 6. Akiyuki Uzawa, et al. Dose Selection and Clinical Development of Efgartigimod PH20 SC in Generalized Myasthenia Gravis. 第35回 日本神経免疫学会学術大会, 2023.9.13, 東京
 7. Akiyuki Uzawa, et al. Early fast acting treatments in patients with myasthenia gravis: An insurance claims database study, 第41回 日本神経治療学会学術大会, 2023.11.5, 東京
 8. 荻野美恵子. 核酸医薬・生物学的製剤と医療経済 現状と今後. 第41回日本神経治療学会学術集会 2023 年 11 月 3 日、東京
 9. 山元正臣ら. 急性発症 CIDP 3 例の電気生理学的, 免疫学的解析: AIDP との急性期における鑑別点の同定. 第64回日本神経学会学術大会 2023 年 6 月 3 日 (土). 千葉
 10. Yamamoto M, et al. CLINICAL AND ELECTRODIAGNOSTIC STUDY ON EARLY DIFFERENTIATION OF ACUTE-ONSET CHRONIC INFLAMMATORY DEMYELINATING POLYRADICULONEUROPATHY AND GUILLAIN-BARRÉ SYNDROME. Peripheral Nerve Society Meeting. 2023 年 6 月 19 日. デンマーク
 11. 山元正臣ら. 急性発症 CIDP と脱髄型 GBS の早期鑑別点: 当科症例における臨床的, 免疫学的解析. 第35回日本神経免疫学会学術集会. 2023 年 9 月 13 日. 東京.
 12. 山元正臣ら. 急性発症 CIDP と脱髄型 GBS (AIDP) との急性期における鑑別: 臨床的, 免疫学的解析. 令和5年度厚労省神経免疫班 合同班会議. 2024 年 1 月 12 日. 東京.
 13. Nakajima A, Kawachi I, et al. Dynamics of MCAM expression on endothelial cells in neuromyelitis optica spectrum disorders. MS Milan 2023, 9th Joint ECTRIMS-ECTRIMS Meeting. Milan, Italy. 2023 年 10 月.
 14. 河内泉. 「自然免疫からみた脳内炎症とその治療」第64回日本神経学会学術大会. 千葉. 2023 年 5 月.
 15. 河内泉. 「神経疾患. 母性内科学会との共同シンポジウム 内科疾患合併妊娠の

- 現状と課題」第 59 回日本周産期・新生児医学会学術集会. 名古屋. 2023 年 7 月.
16. 河内泉. 「Motor and non-motor symptoms of NMOSD～病態と治療 update 2023～」第 28 回認知神経科学会学術集会. 北海道. 2023 年 7 月
 17. Kawachi I. Neuro-immune crosstalk: lessons learned from immunological features and neurodegenerative processes in MS and NMOSD. JSNI-PNIRS Asia-Pacific Joint Symposium. 第 35 回日本神経免疫学会学術研究集会. 東京. 2023 年 9 月.
 18. 河内泉. 「MS/NMOSD 診療から考えるリアルワールドデータ (RWD)/エビデンス (RWE) の利活用」第 35 回日本神経免疫学会学術研究集会. 東京. 2023 年 9 月.
 19. 河内泉. 「MS/NMOSD 診療から考えるリアルワールドデータ (RWD)/エビデンス (RWE) の利活用」第 35 回日本神経免疫学会学術研究集会. 東京. 2023 年 9 月.
 20. 佐治越爾, 河内泉, 他. 自己免疫介在性脳炎・脳症の全国疫学調査における抗 NMDA 受容体脳炎の一次調査報告. 第 35 回日本神経免疫学会学術集会. 2023 年 9 月. 東京.
 21. 河内泉, 他. 自己免疫介在性脳炎・脳症の全国疫学調査における抗 LGI1 脳炎の一次調査報告. 第 35 回日本神経免疫学会学術集会. 2023 年 9 月. 東京.
 22. Koike H. Pathophysiology of CIDP: Insights into classification and therapeutic strategy. 4th International Taiwanese Congress of Neurology & Annual Meeting of Taiwan Neurological Society. 2023 年 4 月 14-16 日. Taipei
 23. 小池春樹. 日常診療で遭遇する機会の多い薬剤・代謝・栄養性ニューロパチー. 第 64 回日本神経学会学術大会. 2023 年 5 月 31 日-6 月 3 日. 千葉
 24. 小池春樹. 病理からみた CIDP の病態. 第 41 回日本神経治療学会学術集会. 2023 年 11 月 3-5 日. 東京.
 25. 小池春樹. 免疫性ニューロパチーの超微細形態学～この 10 年の進歩～. 第 34 回日本末梢神経学会学術集会. 2023 年 9 月 8-9 日. 京都.
 26. 清水優子. 多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害：妊娠出産のマネージメント、第 61 回日本神経眼科学会総会 2023 年 12 月 2 日. 東京
 27. 清水優子. MS・NMOSD 診療ガイドライン 2023 活用のポイント～NMOSD の側面から～. 第 167 回日本神経学会東海北陸地方会 2023 年 11 月 18 日. 福井
 28. 清水優子. MS ライフイベントに合わせた治療戦略. 第 41 回日本神経治療学会学術大会 2023 年 11 月 4 日. 東京
 29. 清水優子. 多発性硬化症-生物学的製剤の妊産婦への使いかた-第 35 回日本神経免疫学会学術集会 2023 年 9 月 13 日. 東京
 30. 清水優子. 多発性硬化症 妊娠・出産のマネージメント. 第 63 回日本先天異常学会総会 2023 年 7 月 30 日つくば市
 31. 清水優子. 母性内科を学ぼう！プレコンセプション～出産後マネージメント. 第 63 回日本神経学会学術総会 2023 年 6 月 3 日. 千葉
 32. 清水優子. MS 診療ガイドライン改訂のポイント～プレコンセプションケアと妊娠. 日本神経学会第 127 回近畿地方会 2024 年 3 月 3 日. 大阪
 33. 田原将行, 大江田知子, 澤田秀幸. NMOSD 新規治療薬の切り替えによる有効性および免疫グロブリン産生能に与える影響 (RIN-G 試験) 第 35 回日本神経免疫学会学術集会 2023 年 9 月 13 日. 東京
 34. 田原将行, 大江田知子, 山本兼司, 澤田秀幸. NMOSD 新規治療薬の切り替えによる有効性および免疫グロブリン産生能に与える影響 (RIN-G 試験) 第 76 回国立病院総合医学会 2023 年 10 月 21 日. 広島市
 35. 藤盛寿一, 中島一郎. 多発性硬化症における高度および軽度脳萎縮率群の比較検討. 第 64 回日本神経学会学術大会. 2023 年 5 月 31 日～6 月 3 日. 千葉市
 36. 甲田 亨, 奥野龍禎, 加藤弘樹, 木下允, 白石直之, 杉山靖子, 木原圭吾, 望月秀樹, 中辻裕司. NMOSD における 11C-酢酸 PET を用いたアストロサイトイメージング. 第 34 回日本神経免疫学会学術集会. 2022.10.20. 長崎.
 37. 渋谷涼子, 山本真守, 小西宏史, 石黒幸治, 温井孝昌, 服部憲明, 中辻裕司. 多発性硬化症患者における認知機能障害、疲労、抑うつと脳萎縮の関連について.

- 第 64 回日本神経学会学術大会、2023.6.1. 千葉.
38. 山本真守、奥野龍禎、Ratna Dini Haryuni、朴今蘭、清水幹人、温井孝昌、甲田亨、木下允、宮本勝一、林智宏、道具伸浩、中根俊成、中辻裕司. 重症 NMOSD 患者における髄液 dsDNA の検討. 第 35 回日本神経免疫学会学術集会. 2023.9.13. 東京.
 39. Motegi H, Kufukihara K, Sekiguchi K, Kitagawa S, Hata J, Fujiwara H, Jinzaki M, Okano H, Nakamura M, Nakahara J. Myelin density in normal-appearing white matter in measurements by q-space diffusional MRI correlates with clinical disability in multiple sclerosis. AAN2023. April 22-27, 2023. Boston, U.S.A
 40. Motegi H, Kitagawa S, Kufukihara K, Sekiguchi K, Hata J, Fujiwara H, Jinzaki M, Okano H, Nakamura M, Iguchi Y, Nakahara J. Myelin abnormalities in normal-appearing white matter depicted by q-space diffusional MRI correlate with clinical disabilities in multiple sclerosis. MS Milan 2023. October 11-13, 2023. Milan, Italy.
 41. 新野正明. 多発性硬化症の治療アルゴリズム. 第 41 回日本神経治療学会学術集会, 東京, 2023 年 11 月 5 日
 42. 新野正明. 診療ガイドライン策定のあらまし, 第 61 回神経眼科学会総会, 東京, 2023 年 12 月 2 日
 43. 葛木由希, 他. 全身型重症筋無力症クリーゼ後に遷延した摂食嚥下障害の経過報告. 第 64 回日本神経学会学術大会, 千葉, 2023 年 5 月 31 日～6 月 3 日
 44. 藤原一男. (コホート 2) Banwell et al. ECTRIMS 2023. MSMilan2023 – held 11-13 October 2023 in Milan, Italy
 45. 山村 隆: 新時代の視神経脊髄炎治療. 招待講演. 第 61 回日本神経眼科学会総会. 東京, 2023. 12. 2
 46. 山村 隆: 特別講演 Involvement of Eomes-expressing cytotoxic Th cells in neurodegenerative disorders. 第 8 回日本骨免疫学会ウインタースクール. 長野県. 2024. 2. 1
 47. Hiroaki Yoshikawa, Yosikazu Nakamura, Nagato Kuriyama, Hiroyuki Murai, Yasunari Sakai, Yoshiko Nomura, Makoto Matsui, Yumi Adachi, Kazuo Iwasa, Yutaka Furukawa, Satoshi Kuwabara: Changes in the clinical picture of myasthenia gravis-National Epidemiological Survey 2006 and 2018-. 第 64 回日本神経学会学術大会. 2023.5.31. 東京
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得 なし
 2. 実用新案登録 なし
 3. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
神経免疫疾患領域における難病の医療水準と患者の QOL 向上に資する研究
分担研究報告書

（課題名）小児期発症重症筋無力症の全数調査

研究分担者	石垣 景子	東京女子医科大学医学部 小児科 准教授
共同研究者	岸 崇之	東京女子医科大学医学部 小児科 講師
	藤井克則	国際医療福祉大学医学部 小児科 教授
	稲葉雄二	長野県立こども病院 神経小児科 部長
	熊田聡子	東京都立神経病院神経 小児神経科 部長
	石山昭彦	東京都立神経病院神経 小児神経科 医長
	武下草生子	横浜医療福祉センター港南 神経小児科
	星野恭子	昌仁醫修会 瀬川記念小児神経学クリニック 院長
	林 正俊	市立宇和島病院 小児科
	野村芳子	野村芳子小児神経学クリニック 院長

研究要旨

重症筋無力症（Myasthenia gravis: MG）のうち、18歳未満を小児期発症または若年性と称する。小児例の病態は基本的に成人の病態と変わらないが、低い抗体価陽性率、眼筋型が多い臨床病型、高い寛解率、低い胸腺合併率などが成人とは大きく異なる上、厳密には免疫抑制薬全般に保険適応がなく、治療選択肢が著しく少ない。一方、これまで小児期発症MGに焦点をあてた実態調査は行われておらず、本研究では、国内の小児期発症MG患者の全数調査を目的として実施する。

A. 研究目的

重症筋無力症（Myasthenia gravis: MG）のうち、18歳未満を小児期発症または若年性と称する。2018年の全国臨床疫学調査ではMG全体の推定受療患者数は29,210人と、2006年の調査と比較し2倍となったが、5歳未満での発症例は総数の2.5%であり、2006年の7.0%と比較して減少している。これまでに小児期発症患者に限定した調査は実施されておらず、より正確な患者数や、成人発症例との疾患像との違いを含めた疾患の実態把握は十分とは言えない。本研究では一次調査による小児期発症MG患者数の把握と二次調査による基本的な臨床像を把握するための情報収集を行い、患者全数調査を行うことを目的としている。

B. 研究方法

2018年1月から2023年1月の間に共同研究機関に通院または入院中の小児期発症MG患者に関し、日本小児神経専門医約1,000名、日本神経内科指導医施設800施設を対象とし、葉書による一次調査および、Webまたは書面による二次調査を実施する。対象患者は症状出現時に18歳未満で、規定の診断基準を満たす患者とした。二次調査評価項目に関しては、研究協力者である小児免疫性神経筋疾患研究会（MG CIDP研究会）および小児MG研究会にて検討を行い

決定した。

（倫理面への配慮）

本調査に関しては、東京女子医科大学倫理審査委員会にて審議、承認された（承認番号2023-0123）。

C. 研究結果

評価項目として、患者数、年齢、性別、出生地・発症地、家族歴、既往症、病型・主要症状、疾患活動性指標（MG-ADLスケール、MGFA分類、QMGスコア）、血液検査（AChR抗体、MuSK抗体、他の自己抗体の有無）、生理学的検査（眼瞼の易疲労性試験、アイスバック試験、エドロホニウム試験、低頻度反復刺激誘発筋電図、単線維筋電図）、治療内容・副作用、併存疾患名、転機を調査することとした。特に、実際の患者数、抗体陽性率、ステロイド量、免疫抑制薬の使用状況、治癒率において成人との比較を明確にし、今後の治療指針作成に生かすことを目的としている。

一次調査を3月末を締め切りとして、1月下旬に、計1992件郵送にて発送した。途中経過であるが、3月7日現在、返信818件（返答率41.1%）であり、患者あり135件（患者数記載なし2件）で、患者総数383名（男性152名、女性218名、男女の記載なし4件）が得られている。

D. 考察

小児期の病態は基本的に成人の病態と変わらないが、標的抗原はアセチルコリン受容体であり、抗筋特異的チロシンキナーゼ（MuSK）抗体の報告は少なく、低い抗体価陽性率、眼筋型が多い臨床病型、適量のステロイドでほとんどが寛解する治療反応性、少ない胸腺合併率などが成人とは大きく異なる上、厳密には免疫抑制薬全般に保険適応がなく、分子標的薬も含め、治療選択肢が著しく少ない。一方、これまで小児期発症MGに焦点をあてた実態調査は行われておらず、2006年の全国臨床疫学調査における検査、臨床病型などの年齢別の比較結果が、最も特有の傾向を知る根拠となっていた。今回、当初は小児期発症MG患者を対象とした全国臨床疫学調査を実施する予定ではあったが、臨床疫学調査の手法では、脳神経内科はカバーできるが、小児期発症MGは小児神経専門医が診ることが多いため、クリニックなどの場合、小児神経専門医が含まれなかった、または医師人数の多い小児科では非専門医が対応する可能性があり、実際に診療している小児神経科医まで調査が及んでいない可能性があった。このため、今回は主に小児神経専門医を対象として、詳細な臨床像を知る目的として、全数調査実施に変更した。今回の調査では、①小児期発症MGの患者数は本当に減少しているのか？、②MuSK抗体陽性の小児期発症MGはどの程度いるのか？その臨床症状、治療への反応性は成人と同じなのか？、③実際の予後はどうなっているのか？、④寛解率は全国的にも高いのか？、⑤難治例の割合はどの程度で、どのような治療をしているのか？ステロイドの副作用と免疫抑制薬の使用の実態は？などを解明することを目的としている。二次調査における自然歴、診断の現状、転帰、治療量などの情報を得ることにより、今後の小児期発症MGにおけるガイドライン作成、治療フロー、適切な治療量の検討に役立てられる。

E. 結論

小児期発症 MG の全数調査を実施している。一次調査終了後、二次調査に移行する。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
神経免疫疾患領域における難病の医療水準と患者の QOL 向上に資する研究
分担研究報告書

（課題名）アイザックス症候群の全国調査

研究分担者 和泉 唯信 徳島大学大学院医歯薬学研究部 臨床神経科学分野
共同研究者 松井 尚子 徳島大学大学院医歯薬学研究部 臨床神経科学分野
田中 恵子 新潟大学脳研究所 モデル動物開発分野/
福島県立医科大学多発性硬化症治療学講座
佐藤 泰憲 慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学
桑原 聡 千葉大学大学院医学研究院 脳神経内科学

研究要旨

2021 年にアイザックス症候群の全国調査を行い、国内の患者数は 114 人 (95%信頼区間 89.63-138.92)、有病率は 10 万人あたり 0.091 人と推定された。二次調査では、49 例の調査票を回収し、44 例の臨床データを解析した。発症年齢の中央値は 40 歳、男性 20 例、女性 24 例と明らかな性差は認めなかった。発症から診断までの期間中央値は 24 ヶ月であった。LGI1 や Caspr2 に対する自己抗体の陽性率は低く、大半の症例で痛みや電気生理学的検査による末梢神経の過剰興奮、免疫療法への反応性が診断の根拠となっていた。対症療法は 44 例中 42 例、免疫療法は 44 例中 40 例に施行されており、治療前 mRS 2 (0-5)、治療後の mRS 1.5 (0-5)であった。また、治療前の重症度は予後に影響する可能性があり、早期診断が重要と考えられた。

A. 研究目的

アイザックス症候群 (Isaacs syndrome) は、末梢神経系の過剰興奮を主徴とする自己免疫疾患である。全国調査を実施したのでその経過について報告する。

89.63-138.92 人)、有病率は 10 万人あたり 0.09 人と推定された。東日本の患者は 59.8 人 (95%信頼区間 45.8-73.8 人)、西日本の患者は 54.2 人 (95%信頼区間 34.0-74.4 人) と推定された。

B. 研究方法

アイザックス症候群の診断基準は本研究班で渡邊らにより提唱された診断基準を用いた。2021 年に 6234 名の脳神経内科専門医に一次調査 (2018 年 4 月 1 日～2021 年 3 月 31 日に診療した患者) を送付した。難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国調査マニュアル第 3 版に基づき、患者数を算定した。また、症例ありと回答のあった専門医に二次調査を行った。

(2) 二次調査の結果

症例ありと返信した 49 名の専門医宛に、二次調査票を送付し、38 名 (77.5%) の専門医より返信を得た。合計 49 例の調査票を回収し、5 例を除外し (3 名は他疾患の除外が困難、1 例は記載不十分、1 例は重複症例) 44 名を臨床像の解析に用いた。

(倫理面への配慮)

徳島大学病院生命科学・医学系研究倫理審査委員会の承認を受け、研究を行っている。

発症年齢の中央値 40 歳 (17-78 歳)、男性 20 例、女性 24 例。罹病期間は 24 ヶ月 (1-372 ヶ月)。診断基準のカテゴリーは Definite 14 例、Probable 20 例、Possible 10 例であった。筋電図による末梢神経の過剰興奮は 40/44 例 (91%) に認められた。診断基準の各項目の陽性率を表 1 に示す。血清の VGKC 複合体抗体検査例での陽性は 11/20 例 (55%)、LGI1 と CASPR2 抗体が検査された中で、ともに陽性は 3/28 例 (11%)、LGI1 抗体単独陽性は 3/28 例 (11%) で、CASPR2 抗体単独での陽性例はなかった。免疫療法による症

C. 研究結果

(1) 一次調査の結果

一次調査は 1276 名 (20.5%) より返信があり、そのうち 49 名の専門医から 53 人の患者が報告された。患者数は 114.28 人 (95%信頼区間

状の軽減は 36/40 例 (90%) に認めた。治療前の mRS は 2 (0-5)、治療後の mRS は 1.5 (0-5)であった。9 例は治療後の mRS が 3 以上で、治療前の重症度が影響していた(オッズ比 10.33, 95%CI 1.67-63.99)。

D. 考察

アイザックス症候群関連の自己抗体の陽性率は低く、大半の症例が、電気生理学的検査、免疫治療の反応性、耐えがたい痛みや異常感覚が診断の根拠となっている点は、渡邊らの報告と類似していた¹。また、治療前後の mRS の推移は、後天性ニューロミオトニアとして報告されているコホート研究の結果と類似していた²。

E. 結論

アイザックス症候群の疫学調査を行った。治療前重症度は予後に影響する可能性があり、早期の診断が重要である。

文献

1. 渡邊 修 電位依存性カリウムチャネル (VGKC) 複合体抗体関連疾患 up to date BRAIN and NERVE 2018, 70(4):315-328.
- 2 Vincent A, et al. Association of leucine-rich glioma inactivated protein 1, contactin-associated protein 2, and contactin 2 antibodies with clinical features and patients-reported pain in acquired neuromyotonia. JAMA Neurol 2018, 75(12): 1519-1527.

F. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表
なし

G. 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

表 1 アイザックス症候群の診断基準の結果

診断基準	陽性率
A. 主要症状・所見	
1 ニューロミオトニア (必須)	全例
2 筋電図における末梢神経の過剰興奮	40/44 (91%)
3 抗 VGKC 複合体抗体 (LGI1、Caspr2 抗体含む) が陽性	16/43 (37%)
4 免疫療法による症状の軽減	36/40 (90%)
B. 支持症状・所見	
1 発汗過多	28/44 (64%)
2 四肢の痛み・異常感覚	42/44 (95%)
3 胸腺腫の存在	4/44 (9%)
4 皮膚色調の変化	9/44 (20%)
5 その他の自己抗体の存在	13/44 (30%)
C. 鑑別診断	
スティッフパーソン症候群や筋原性のミオトニア症候群などの除外	全例

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
神経免疫疾患領域における難病の医療水準と患者の QOL 向上に資する研究
分担研究報告書

（課題名）スティッフパーソン症候群 診断基準の検証とバイオマーカー探索

研究分担者 和泉 唯信 徳島大学大学院医歯薬学研究部 臨床神経科学分野
共同研究者 松井 尚子 徳島大学大学院医歯薬学研究部 臨床神経科学分野
田中 恵子 新潟大学脳研究所 モデル動物開発分野/
福島県立医科大学多発性硬化症治療学講座
桑原 聡 千葉大学大学院医学研究院 脳神経内科学

研究要旨

2018 年にスティッフパーソン症候群（Stiff-person syndrome, SPS）の全国調査を行い、国内の患者数は 257 名と推定された。この際回収された二次調査をもとに診断基準の検証を行った。自己抗体の陽性率は 55 例中 39 例（71%）で、SPS 関連の自己抗体がスクリーニングできていた症例は 55 例中 25 例（45%）であった。自己抗体の内訳では GAD65 抗体と GlyR 抗体が大半を占めていた。また GAD65 抗体陽性例に関しては少数ながら低力価例も存在した。表面筋電図・針筋電図検査は 55 例中 11 例が未施行で、施行された 44 例のうち 36 例（82%）で、作動筋と拮抗筋の持続性・反復筋放電が確認された。ジアゼパム投与後の筋硬直の改善は 53 例中 52 例（98%）で認められた。

また、27 例の GAD65 抗体陽性 SPS 患者の DNA を収集した。今後、国際共同研究に参加し、GWAS 解析を用いて宿主側の要因を調べる予定である。

A. 研究目的

スティッフパーソン症候群（Stiff-person syndrome, SPS）は、全身の筋硬直や筋痙攣を生じる自己免疫疾患である。2018 年の全国調査の結果、国内の推定患者数が 257 名、推定罹患率は 100 万人あたり 2 人であることを報告した。全国調査で得られた二次調査票を元に、診断基準の妥当性や検査の整備状況について検証する。また、現在進行中である国際共同研究について、経過報告する。

B. 研究方法

（1）SPS 診断基準の検証

SPS 診断基準については、本研究班で提唱した Dalakas らの診断基準を一部改変した SPS の診断基準を用いた。2018 年の全国調査により得られた 55 例の、臨床的特徴、検査所見、診断カテゴリーを検証した。

（2）国際共同研究 GWAS 解析

多数の GAD65 抗体陽性の自己免疫疾患患者の DNA を収集し、ゲノムワイド関連解析（GWAS）を行う予定である。

（倫理面への配慮）

徳島大学病院生命科学・医学系研究倫理審査委員会の承認を受け、研究を行っている。

C. 研究結果

（1）SPS 診断基準の検証

1. 臨床的特徴の結果

四肢および体幹における進行性の筋硬直は全例に認められ、筋硬直に重なって現れる不規則な痙攣は 43 例（78%）、作動筋と拮抗筋の共収縮は 50 例（91%）にみられた。運動・感覚系は 51 例（93%）で正常であった。

2. 検査所見の結果

自己抗体は 39 例（71%）で陽性、電気生理学的検査による作動筋と拮抗筋の共収縮の追認は 44 例中 36 例（82%）に認められ、ジアゼパム投与もしくは睡眠による筋硬直の改善は 53 例中 52 例（98%）に認められた。

3. 自己抗体の検査体制と結果

GAD65 抗体は商業ベースで RIA、EIA、ELISA いずれかの方法で調べられていた。GlyR 抗体は CBA 法、DPPX 抗体は Mosaic6 を用いて新潟大学で測定可能となっている。Amphiphysin 抗体は

商業ベースで Immunoblot により測定された。
GAD65 抗体 32 例、GAD65+GlyR 抗体 1 例、GlyR 抗体 4 例、抗体陰性は 5 例であった。
血清の GAD65 抗体陽性例のうち、低力価 1 例は髄液で高力価を示していた。別の低力価 2 例で経過とともに高力価を呈する症例が存在した。
今回の調査で SPS 関連抗体のスクリーニングが行えたものは 55 例中 25 例 (45%) であった。

4. 診断のカテゴリー

Definite 13 例、Proable 23 例、Possible 2 例であった。その他の 17 例は臨床的特徴の 4 つ全てを満たさなかった。

(2) 国際共同研究 GWAS 解析

これまで、27例のGAD65抗体陽性SPS患者27例のDNAを収集した。ドイツのデュッセルドルフ・ハインリッヒ・ハイネ大学に送付し、今後国際共同研究を実施する予定である。

D. 考察

海外での大規模調査によると、SPS の自己抗体は、GAD65 抗体 (43%) が最も多く、GlyR 抗体 (20%) がそれに次いでいる。その他の自己抗体 (5%) の陽性率は非常に低いといえる。したがって SPS が疑われる症例をみた場合、まずは、GAD65 抗体、GlyR 抗体のスクリーニングを行うことが重要である。また、抗体陰性例については、慎重に鑑別を行う必要がある。また国際共同 GWAS 研究に参加することで、宿主側の要因について何らかの知見が得られる可能性がある。

E. 結論

2018 年の SPS の全国調査の結果をふまえて、診断基準の検証を行った。また、GWAS 国際共同研究に参加し、国内の症例について、サブ解析を行う予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 松井尚子、田中恵子、和泉唯信
スティッフパーソン症候群. BRAIN and NERVE 75 (6): 749-754, 2023

2) Matsui N, Tanaka K, Ishida M, Yamamoto Y, Matsubara Y, Saika R, Iizuka T, Nakamura K, Kuriyama N, Matsui M, Arisawa K, Nakamura Y, Kaji R, Kuwabara S, Izumi Y. Japanese SPS Study. Prevalence, clinical profiles, and prognosis of Stiff-person syndrome in Japanese nationwide survey. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 32(7): e200165., 2023

2. 学会発表

1) Naoko Matsui, Keiko Tanaka, Yohei Yamamoto, Reiko Saika, Takahiro Iizuka, Makoto Matsui, Kokichi Arisawa, Ryuji Kaji, Satoshi Kuwabara, Yuishin Izumi. Prevalence, clinical profiles, and prognosis of Stiff-person syndrome in Japanese nationwide survey The 9th Congress of the European Academy of Neurology (EAN) 2023 年 7 月 3 日 (Budapest)

2) 松井尚子、和泉唯信
Stiff-person 症候群の現状と課題
第 35 回日本神経免疫学会学術集会
2023 年 9 月 13 日 (東京)

G. 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
神経免疫疾患領域における難病の医療水準と患者の QOL 向上に資する研究
分担研究報告書

（課題名）数理モデルに基づく中枢神経における同心円状脱髄巢形成メカニズムの解明

研究分担者 磯部紀子1) 九州大学大学院医学研究院神経内科学教授
共同研究者 岩尾和紀1),2)、杉原圭2)、眞崎勝久1)、本橋樹4)、田中栄蔵1)、
吉良雄一1)、増田隆博3)、長山雅晴5)、三浦岳2)
1) 九州大学大学院医学研究院神経内科学
2) 九州大学大学院医学研究院系統解剖学
3) 九州大学生体防御医学研究所分子神経免疫学
4) 北海道大学大学院理学院数学専攻
5) 北海道大学電子科学研究所附属社会創造数学研究センター

研究要旨

Baló病における同心円状脱髄病巢の形成メカニズムは解明されていない。本研究では、数理モデリングを用いて同心円状病変形成メカニズムを理解する事、及びBaló病と類縁のMSやtumefactive MSの違いを数理モデルから推測する事を目的とした。まず我々は、Baló病の病態であるオリゴデンドロサイト／髄鞘の障害、細胞の増殖・遊走とそれに伴う髄鞘の貪食を、脱髄に関与する2種の細胞と髄鞘の密度の3変数の反応拡散方程式によってモデル化した。次に、このモデルを用いて数値計算を行い、あるパラメータセットではBaló病でみられる同心円状の脱髄巢が形成されることを2次元モデルで確認した。さらに、他のパラメータセットではMSのような脱髄があまり広がらないパターン、またはtumefactive MSのような脱髄が止まらずに広がり続けるようなパターンも再現された。今後は各変数と実際の細胞種あるいは細胞の状態との対応、また、現実の病態により即した数理モデルの構築に取り組んでいく。

A. 研究目的

Baló病は、中枢神経系において同心円状の脱髄病巢を形成する非常に稀な脱髄疾患であり、多発性硬化症（multiple sclerosis: MS）の亜型とされる。同心円の最外層が最も新しい脱髄病巢と考えられており、オリゴデンドロサイト障害1)やミクログリア・マクロファージの活性化2)が報告されているが、どのようなメカニズムで同心円状病巢を形成するか、十分に解明されていない。そこで私達は、数理モデリングを用いることでBaló病における同心円状病変形成メカニズムを理解する事、及びBaló病と類縁のMSやtumefactive MSの違いを数理モデル上から推測する事を目的とした。

B. 研究方法

Baló病の同心円状病巢の形成に影響を与える要素として、活性化・非活性化状態の免疫細胞（ミ

クログリアやマクロファージ）、正常・障害オリゴデンドロサイト（髄鞘）、神経保護効果をもつ細胞（アストロサイトなどを想定）の密度、サイトカイン・ATP濃度の7変数を考えた。枯草菌の多彩なコロニー形状を再現するモデル3)を元に、何らかのトリガーによりオリゴデンドロサイト／髄鞘障害を引き起こす細胞が出現した場合に、マクロファージやミクログリアの増殖・遊走とそれに伴う髄鞘蛋白の貪食が起こるとし、7変数の反応拡散方程式によってモデル化した。

（倫理面への配慮）

本研究では数理モデルを用いた解析が主であり、患者情報や検体などは使用しておらず、倫理的な問題は無い。

C. 研究結果

図1、2のようにモデルを定式化した。まずは

神経保護効果をもつ細胞を組み込まずに 6 変数の反応拡散方程式で計算を行った。このとき一定のパラメータの下では免疫細胞が中央から周辺に遊走しながら密度の増減を繰り返し、同心円状の脱髄巣を形成しうることを二次元モデルで確認した（図 3 左）。パラメータによっては、同心円状ではなく円盤状に脱髄巣が形成されること、あるいは脱髄がほとんど生じないものが生じることを確認した（図 3 中央、右）。次に神経保護効果をもつ細胞を組み込むことで脱髄巣の拡大が途中で停止することを確認した。既存のモデルとは異なり、いずれの場合も脱髄を生じさせる細胞は脱髄の最外層（+2 層目）に集中していた。

D. 考察

本研究で用いているモデルの元になっている枯草菌コロニー形成の数値モデル³⁾は、バクテリアが広がりながら栄養状態に応じて増殖や不活性化をする様子を表現している。このモデルで再現されるバクテリアコロニー形状の中に、中心から広がる同心円パターンおよび円盤状に拡大するパターンが存在することが知られており、ここから Baló 病および MS のモデルへの応用の着想に至った。

現在のモデルの問題点として、各変数と実際の細胞の間に知見に基づいた具体的な対応が乏しいこと、パターンの再現が完全ではない（特に病変の拡大が一定程度で止まる点）ことが挙げられる。これらを踏まえ、現実の病態により即した数理モデルの構築が期待されるが、Baló 病は稀少疾患である上、さまざまな因子の関与が報告されており、その全てをモデルに組み込むことは困難と思われる。再現すべき現象に優先順位をつけ、できるだけ少ない仮定で多くの重要な現象を再現する、本質を押さえたモデルの確立を目指す。

E. 結論

6 変数反応拡散方程式によって同心円状病巣の形成が再現されることが分かった。モデルと現実の対応およびモデル上での病巣の形態の違いの解明は、Baló 病の病態機序を理解する上で重要である。現在、各変数と実際の細胞種あるいは細胞の状態との対応、また、現実の病態

により即した数理モデルの構築に取り組み、3 種の脱髄病変を 1 つの数値モデルによって統一的に説明することを目指す。

F. 研究発表

1. 論文発表：なし
2. 学会発表：なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む）なし

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他

引用文献

- 1) Stadelmann C, Ludwin S, Tabira T, et al. Tissue preconditioning may explain concentric lesions in Baló's type of multiple sclerosis. Brain. 2005 May;128(Pt 5):979-87.
- 2) Hayashida S, Masaki K, Suzuki SO, et al. Distinct microglial and macrophage distribution patterns in the concentric and lamellar lesions in Baló's disease and neuromyelitis optica spectrum disorders. Brain Pathol. 2020 Nov;30(6):1144-1157.
- 3) Matsushita M, Wakita J, Itoh H, et al. Interface growth and pattern formation in bacterial colonies. Physica A. 1998 Jan;249:517-524.

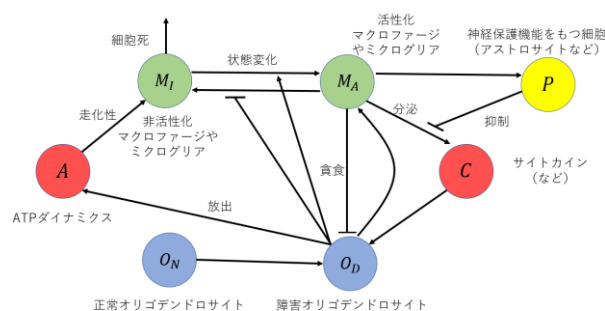


図 1：モデルの概念図

$$\begin{aligned}
 \frac{\partial M_I}{\partial t} &= d_{M_I} \Delta M_I - \nabla(M_I \nabla \chi(A)) - f(s)M_I + g(s)M_A - k_{13}M_I && \text{非活性化マクロファージやミクログリア} \\
 \frac{\partial M_A}{\partial t} &= d_{M_A} \Delta M_A + f(s)M_I - g(s)M_A + a(M_A, O_D)M_A && \text{活性化マクロファージやミクログリア} \\
 \frac{\partial O_D}{\partial t} &= -k_{21}M_A O_D + k_{22}O_N \frac{C^2}{C_0^2 + C^2} && \text{障害オリゴデンドロサイト} \\
 \frac{\partial O_N}{\partial t} &= -k_{22}O_N \frac{C^2}{C_0^2 + C^2} && \text{正常オリゴデンドロサイト} \\
 \frac{\partial A}{\partial t} &= d_A \Delta A + k_{31}O_D - k_{32}A && \text{ATP} \\
 \frac{\partial C}{\partial t} &= d_C \Delta C + \frac{k_{41}}{k_{43} + P^2} M_A - k_{42}C && \text{サイトカイン} \\
 \frac{\partial P}{\partial t} &= d_P \Delta P + k_{51}M_A - k_{52}P && \text{神経保護的機能をもつ細胞 (アストロサイトなど)}
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \chi(A) &= \frac{A}{k_2 + A}, \quad f(s) = k_5 s, \quad g(s) = \frac{k_6}{1 + k_7 s}, \\
 s(M_I, M_A, O_D) &= \frac{O_D}{1 + k_8 M_I + k_9 M_A}, \\
 a(M_A, O_D) &= k_{10}(k_{11} - M_A)(M_A - k_{12})O_D
 \end{aligned}$$

図 2：モデルの数式

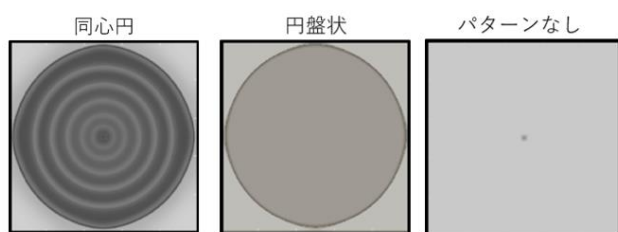


図 3：数値計算結果の例

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
神経免疫疾患領域における難病の医療水準と患者の QOL 向上に資する研究
分担研究報告書

（課題名）中枢神経自己免疫性疾患におけるグルココルチコイド使用と椎体骨折との関連

研究分担者 磯部紀子1) 九州大学大学院医学研究院神経内科学教授
共同研究者 吉良雄一1)、山崎友梨乃2)、渡邊充1)、田中栄蔵1)、岩尾和紀1)、3)、
篠田紘司1)、眞崎勝久1)
1) 九州大学大学院医学研究院神経内科学
2) 九州大学医学部医学科
3) 九州大学大学院医学研究院系統解剖学

研究要旨

近年、多発性硬化症（MS）や視神経脊髄炎スペクトラム障害（NMOSD）は、モノクローナル抗体等の新規治療薬の登場により再発のリスクが低下し、グルココルチコイド内服量の減量が可能となってきたが、未だグルココルチコイドが治療の中心となっている患者も少なくない。本研究では、グルココルチコイドの副作用の一つである、骨粗鬆症による椎体骨折に着目し、全脊椎MRIを用いて行った骨折の状況とグルココルチコイド内服量との関連について明らかにすることとした。結果、対象期間内の新規椎体骨折に関し、MSかNMOSDという疾患の違いは明らかな関連を示さなかったが、高齢、グルココルチコイドの1日平均投与量がプレドニゾロン換算5mg以上であることがリスクとして関連していた。本研究の成果により、中枢神経自己免疫性疾患における治療方針の決定において、治療の益と害をふまえた判断の一助となることが期待される。

A. 研究目的

近年、多発性硬化症（MS）や視神経脊髄炎スペクトラム障害（NMOSD）は、モノクローナル抗体等の新規治療薬の登場により再発のリスクが低下している。その一方、いまだに多くの患者はステロイド、すなわち、グルココルチコイドが治療の中心となっている。グルココルチコイドの多様な副作用の一つに骨粗鬆症があり、骨粗鬆症は椎体の圧迫骨折の原因となる。膠原病におけるグルココルチコイドと椎体骨折の関係をレントゲンにより評価した報告はあるが、骨折の有無を鋭敏に評価可能なMRIを用いた研究は少ない。また、中枢神経自己免疫性疾患におけるグルココルチコイドと椎体骨折の関連は十分に明らかになっていない。今回、中枢神経自己免疫性疾患であるMSとNMOSDにおけるグルココルチコイドの投与と椎体骨折の関係を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

当院に通院中のMS、NMOSDの患者で、2017年5月～2020年12月の期間に全脊椎MRIを撮影し、それ以前にも全脊椎MRIの検査歴のある患者を対象とした。前回（基準回）の全脊椎MRIで椎体

骨折があれば、既存骨折ありとし、既存骨折がなく最終全脊椎MRIで椎体骨折があれば、新規骨折ありとした。MSとNMOSDの患者で新規骨折の有無を比較し、年齢、性別、BMI等の患者背景に加えて、ステロイドパルスの回数やグルココルチコイドの平均投与量、累積投与量を比較する。また、多変量解析により椎体骨折のリスクを検討した。

（倫理面への配慮）

九州大学において倫理委員会での倫理審査にかけ、承認されている（許可番号：2022-191）。

C. 研究結果

期間内に185人の患者で全脊椎MRIを撮影し、そのうち174人が過去に全脊椎MRIを撮影していた。そのうちNMOSDは49人（女性95.9%、観察期間の中央値 109週）、MSは125人（女性86.4%、観察期間の中央値 79週）であった。新規骨折はNMOSDの14人（28.6%）、多発性硬化症の4人（3.2%）で生じていた。

単変量解析では、NMOSDではMSよりも年齢が高く、観察期間が長く、新規椎体骨折が多かった。新規椎体骨折に関連する因子について多変

量解析を行ったところ、年齢が高いこと（Adjusted OR 1.1、95%CI 1.04-1.20）、観察期間が長いこと（Adjusted OR 1.0、95%CI 1.0-1.1）に加え、グルココルチコイドの内服量がプレドニゾン換算で5 mg/日以上であること（Adjusted OR 19.1、95%CI 1.1-332.3）が有意な関連を示した。一方で、MSまたはNMOSDという背景疾患の違いは、新規椎体骨折に対し有意な関連性を示さなかった。

D. 考察

本研究ではX線写真ではなく、脊椎MRIを用いた検討により、無症候性の椎体骨折も含めて詳細に検討することができた。グルココルチコイド使用による骨粗鬆症の発症・進行による椎体骨折の現状を明らかにすることができ、治療選択において各治療薬の益と害のバランスから適切な選択を行う際の一助となることが期待される。

E. 結論

中枢神経自己免疫性疾患において、プレドニゾン 5mg/日以上の内服は、椎体骨折発症のリスクであることが示された。様々な疾患修飾薬

や再発予防薬が使用できる現在、ステロイドの継続投与による影響を再認識し、治療戦略を立てる必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

1) 山崎友梨乃、吉良雄一、田中栄蔵、眞崎勝久、篠田紘司、山崎亮、磯部紀子. 中枢神経自己免疫性疾患におけるステロイド使用と椎体骨折との関連：全脊椎MRIを用いた検討. 日本内科学会講演会. 2024.4.13. 東京

2

G. 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 |

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
神経免疫疾患領域における難病の医療水準と患者の QOL 向上に資する研究
分担研究報告書

（課題名）MOG 抗体関連疾患における髄液 IL-6 と臨床パラメーターの検討-

研究分担者 鶴沢顕之

千葉大学大学院医学研究院 脳神経内科学 助教

共同研究者 森雅裕、栢田大生、桑原聡

千葉大学大学院医学研究院 脳神経内科学

研究要旨

MOG抗体関連疾患（MOGAD）は中枢神経の炎症性脱髄疾患であり、小児例を中心に髄液IL-6上昇の報告は散見されるものの、臨床パラメーターなどとの関連を詳細に解析した研究は少ない。そこで、本研究では、MOGAD成人患者における髄液IL-6濃度の測定と病態への関与を検討した。MOGADでは髄液IL-6が有意に上昇しており、治療によって正常レベルに低下していた。また、髄液IL-6濃度は髄液細胞数と有意に相関し、大脳病変を有する患者群で高く、EDSSの改善度とも関連する傾向がみられた。血清濃度と比較すると髄液濃度がより高く、中枢産生が示唆された。髄液IL-6はMOGADの病態、特に中枢神経の炎症において重要な役割を果たしている可能性があり、病勢バイオマーカーひいては治療ターゲットとなる可能性がある。

A. 研究目的

ミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白(MOG)抗体関連疾患 (MOGAD) は、中枢神経の炎症性脱髄疾患である。これまで小児例を中心にMOGAD における髄液IL-6上昇の報告が散見されるが、臨床パラメーターなどとの関連を詳細に解析した研究は少ない。そこで、本研究では、MOGAD 成人患者における髄液IL-6と病態への関与を検討した。

B. 研究方法

34例のMOGAD 患者からの急性期治療前の髄液44検体と、疾患対照として、45例のアクアポリン 4 抗体陽性視神経脊髄炎スペクトラム障害 (AQP4Ab+NMOSD)患者からの急性期治療前の髄液65検体、76例の多発性硬化症患者からの急性期治療前の髄液検体107検体、さらに非炎症性疾患として神経変性疾患患者45例からの髄液45検体を収集し、髄液IL-6濃度をECLIA法で測定した。さらにMOGADにおける髄液所見、attack時の病変部位、急性期前後の変化、重症度（EDSS）、次回再発までの期間などの臨床パラメーターと髄液IL-6濃度との相関も検討した。

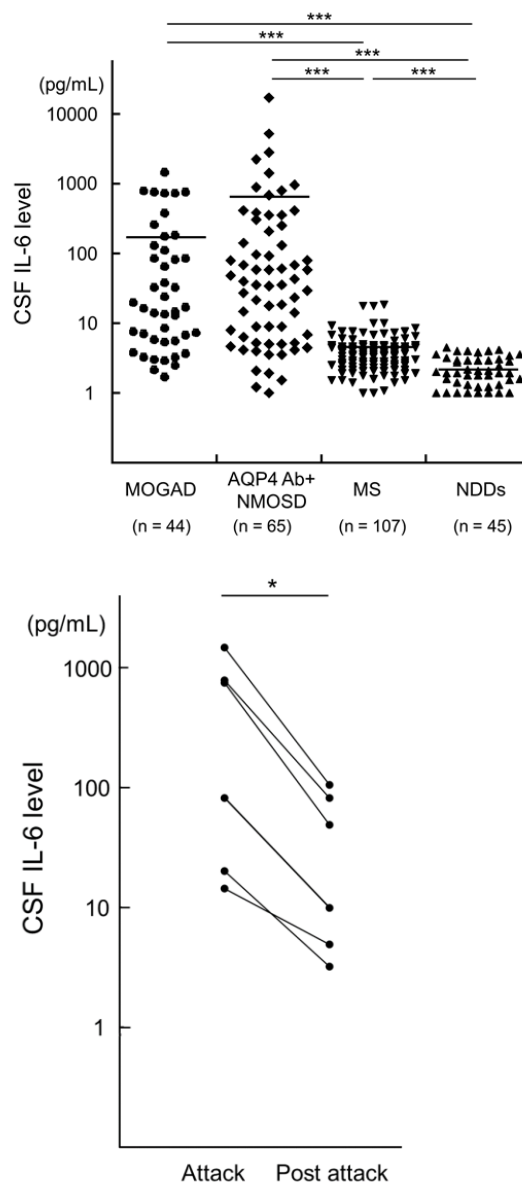
（倫理面への配慮）

本研究は千葉大学医学部倫理委員会の承認を得て、患者からインフォームド・コンセントを

取得して実施された。

C. 研究結果

MOGAD患者の髄液IL-6濃度(162.1 ± 312.0 pg/ml)はAQP4Ab+NMOSD患者(557.0 ± 2206.5 pg/ml, $p = 0.3096$)と同様で、多発性硬化症患者(4.2 ± 3.1 pg/ml, $p < 0.0001$)、神経変性疾患患者(2.2 ± 1.1 pg/ml, $p < 0.0001$)より有意に上昇しており、急性期後には低下していた($p = 0.0313$)。髄液IL-6濃度は髄液細胞数と有意に相関しており($r_s = 0.5987$, $p < 0.0001$)、attack時の病変が大脳の症例の方が脊髄の症例より高かった(305.6 ± 464.6 vs. 96.8 ± 254.7 , $p = 0.0151$)。また、髄液IL-6濃度高値群(≥ 16.9 pg/ml)は低値群(< 16.9 pg/ml)と比較して、EDSSの改善度(Δ EDSS)が有意に小さく(1.8 ± 1.9 vs. 2.7 ± 1.7 , $p = 0.0431$)、attackからの回復が不良であることが示された。血清と髄液が同時に採取できた40検体で検討すると、血清IL-6濃度(5.7 ± 12.0 pg/ml)は髄液IL-6濃度(140.7 ± 298.1 pg/ml)と相関していたが($r_s = 0.4892$, $p = 0.0016$)、髄液濃度が有意に高値であり($p < 0.0001$)、IL-6の中枢神経産生が示唆された。



図：MOGAD における髄液 IL-6 濃度

D. 考察

IL-6はT細胞やB細胞の活性化作用を有し、AQP4Ab+NMOSDでは血液脳関門破綻やアストロサイト障害などとの関連も報告されている。これまで成人MOGADを主体とした髄液IL-6の報告や、臨床パラメーターとの詳細な関連を解析した報告はなかった。MOG抗体産生や血液脳関門破綻とIL-6の関連についてはさらなる解析が必要と考えられるが、本研究結果によって髄液IL-6がMOGAD病態に強く関連しており、IL-6が将来的なMOGADの治療ターゲットになりうることを示唆された。

E. 結論

髄液 IL-6 は MOGAD の病態、特に中枢神経の炎症において重要な役割を果たしている可能性がある。

F. 研究危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Uzawa A, Yasuda M, Akamine H, Onishi Y, Handa H, Ogaya E, Ozawa Y, Masuda H, Mori M, Kuwabara S. Markedly upregulated serum semaphorin 4A as a novel activity marker of myasthenia gravis. *Scand J Immunol.* 2024;99(5):e13360.
- 2) Tokuyasu D, Suzuki S, Uzawa A, Nagane Y, Masuda M, Konno S, Kubota T, Samukawa M, Sugimoto T, Ishizuchi K, Oyama M, Yasuda M, Akamine H, Onishi Y, Suzuki Y, Kawaguchi N, Minami N, Kimura T, Takahashi MP, Murai H, Utsugisawa K. Real-world experience with eculizumab and switching to ravulizumab for generalized myasthenia gravis. *Ann Clin Transl Neurol.* 2024 Apr 4. in press
- 3) Suzuki S, Uzawa A, Nagane Y, Masuda M, Konno S, Kubota T, Samukawa M, Ishizuchi K, Tokuyasu D, Handa H, Yasuda M, Kawaguchi N, Kimura T, Suzuki Y, Sugimoto T, Minami N, Takahashi MP, Murai H, Utsugisawa K. Therapeutic Responses to Efgartigimod for Generalized Myasthenia Gravis in Japan. *Neurol Clin Pract.* 2024;14(3):e200276.
- 4) Uzawa A, Mori M, Masuda H, Uchida T, Muto M, Ohtani R, Aoyama S, Kuwabara S. Long-term disability progression in aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder: a retrospective analysis of 101 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2024 in press
- 5) Yasuda M, Uzawa A, Kuwabara S, Suzuki S, Akamine H, Onishi Y, Ozawa Y, Kawaguchi N, Kubota T, Takahashi MP, Suzuki Y, Watanabe G, Kimura T, Sugimoto T, Samukawa M, Minami N, Masuda M, Konno S, Nagane Y, Utsugisawa K. Clinical features and outcomes of patients with muscle-specific kinase antibody-positive myasthenia gravis in Japan. *J Neuroimmunol.* 2023;385:578241.
- 6) Yasuda M, Uzawa A, Ozawa Y, Kojima Y, Onishi Y, Akamine H, Kuwabara S. Serum cytokine profiles in myasthenia gravis with anti-muscle-specific kinase antibodies. *J Neuroimmunol.* 2023;384:578205.
- 7) Ozawa Y, Uzawa A, Onishi Y, Yasuda M, Kojima Y, Kuwabara S. Activation of the classical complement pathway in myasthenia gravis with acetylcholine receptor antibodies. *Muscle Nerve.* 2023;68(5):798-804.

8) Masuda H, Mori M, Hirano S, Uzawa A, Uchida T, Muto M, Ohtani R, Aoki R, Hirano Y; Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (J-ADNI); Kuwabara S. Higher longitudinal brain white matter atrophy rate in aquaporin-4 IgG-positive NMOSD compared with healthy controls. *Sci Rep.* 2023;13(1):12631.

9) Murakami E, Uzawa A, Ozawa Y, Yasuda M, Onishi Y, Ozawa Y, Akamine H, Kawamoto M, Shiko Y, Kawasaki Y, Kuwabara S. Effects of BL 23 (Shenshu) acupuncture on serum cytokine levels in healthy adults: A randomized double-blind sham-controlled phase 1 study. *J Neuroimmunol.* 2023;382:578165.

10) Nakamura M, Ogawa R, Fujimori J, Uzawa A, Sato Y, Nagashima K, Kuriyama N, Kuwabara S, Nakashima I. Epidemiological and clinical characteristics of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease in a nationwide survey. *Mult Scler.* 2023;29(4-5):530-539.

2. 学会発表

- 1) Akiyuki Uzawa, et al. E#Long-term safety and efficacy of efgartigimod in patients with gMG: interim results from ADAPT-SC+, 第64回日本神経学会学術大会, 2023年5月31日, 千葉
- 2) Akiyuki Uzawa, et al. Dose Selection and Clinical Development of Efgartigimod PH20 SC in Generalized Myasthenia Gravis. 第35回 日本神経免疫学会学術大会, 2023.9.13, 東京
- 3) Akiyuki Uzawa, et al. Early fast acting treatments in patients with myasthenia gravis: An insurance claims database study, 第41回 日本神経治療学会学術大会, 2023.11.5, 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
神経免疫疾患領域における難病の医療水準と患者の QOL 向上に資する研究
分担研究報告書

（課題名）神経免疫分野の医療経済分析 2023

研究分担者 荻野美恵子 国際医療福祉大学医学部医学教育統括センター、
市川病院・脳神経内科・教授

研究要旨

神経免疫分野における近年の治療薬の発展は目覚ましく、治療効果の面では朗報であるが、高額な生物学的製剤が主流になり、医療経済的持続可能性が懸念される。高額薬剤を適切に使い分けるには医療経済的状況を把握し、問題点を確認し、対応策を検討する必要がある。高額薬剤も重症筋無力症に対する抗C5抗体薬など、よりQOLに寄与する投与方法の同効薬がより安価な薬価で発売されており、企業戦略においても低価格化が行われていることが確認できた。また、費用対効果分析に介護費用も含める試みが始まっており、要介護状態になりうる神経疾患においては重要な分析方法となるため、今後分析モデルの創生が必要となる。現状の問題として、高額薬剤が希少性ゆえに一定期間後にDPC包括評価に含まれてしまい、入院における適切な薬剤使用に支障をきたしていることが挙げられる。希少難病については別建てのルールが必要との要望書を提出しているところである。

A. 研究目的

神経免疫分野における医療経済問題の現状について検討する。複数発売された神経免疫分野の高額バイオ製剤について、薬価の算定状況を確認する。費用対効果分析についても新たな分析結果および介護費用の扱いについて検討する。

新規高額治療が1年以上たったときにDPCにおいて包括化に含まれてしまう問題への取り組みも紹介する。

B. 研究方法

PMDAや厚生労働省などの公表されているデータや公表されている論文を用いて、
①新規高額薬剤の動向について、現状を分析し、問題点を確認する。
②神経免疫分野の費用対効果を扱った新たな報告を比較検討し、薬剤選択にどのように役立てることができるかを検討する
③日本の費用対効果分析として介護費用についての検討を行う。
④昨年に引き続き、高額薬剤のDPCでの扱いについての対策を検討する。

（倫理面への配慮）

方法として、文献検索およびインターネット上で公表されている統計データや各国の保険診療の状況を用いており、個人情報扱わない。また著作権の問題にも該当しないため、倫理委員会での検討を要する研究ではない。

C. 研究結果

①神経免疫分野の新規高額薬剤

- ・2023年5月25日ラブリズマブ NMOSDへ適応拡大が認められた。
商品名ユルトミリス点滴静注300mg（薬価PNH 適用発売時2019/10 730,894円 ➡ 2021/5/12 HTAにより4.3%引き下げ 699,570円 ➡ NMOSDへ適応拡大があったが、2023/6 同額）
- ・2023年8月エクリズマブ 小児MG追加
- ・2023年9月ジルコプランナトリウム 全身型MG（補体C5阻害、1日1回SC）新規承認
- ・2023年9月 ロザノリキシズマブ（FcRnに結合し、IgG自己抗体を含む血中のIgG濃度を減少させるヒト化IgG4モノクローナル抗体）新規承認
- ・いずれもエフガルチギモド（ウィフガード点滴静注400mg（400mg 20ml1瓶）薬価421,455円、（1日薬価75,260円）との類似薬薬効比較方式（1）にて薬価算定
- ・ジルコプランナトリウム 加算つかず 16.6mg 69,580円（一日薬価 69,580円）
- ・ロザノリキシズマブ 市場性加算10%（稀少疾病用医薬品指定）280mg2ml 1瓶 356,392円（1日薬価76,370円）（米国400mg20ml 1瓶6050ドル834,900円2023年6月＊日本の薬価は同量で509,131円）
- ・重症筋無力症の新規生物製剤の変遷

抗C5抗体 エクリズマブ（2W毎DIV）年間約6300万円／患者⇒ラブリズマブ（8W毎DIV）年間約4200万円／患者⇒ジルコプランナトリウム（1日1回自己SC）年間約2540万円／患者

②高額薬剤のDPCでの扱い

- ・2022年度改訂でDPC包括評価対象外薬剤リストから削除され新規分岐ができなかった薬剤
- ・エクリズマブ NMOSD・MG（原価計算方式）⇒ 包括
- ・サトラリズマブ NMOSD（原価計算方式）⇒ 包括
- ・イネビリズマブ NMOSD（サトラリズマブとの類似薬効比較方式）⇒ 包括
- *オファツマブ RRMS・SPMS ⇒ ナタリズマブと同じ分岐

稀少疾患ゆえに例数が足りず、分岐ができる要件である有意差を示せない

入院における高額薬剤の処方推移によると、包括化以降は極端に処方数が減少していた。

③神経免疫分野の費用対効果分析の近況

【2023 スウェーデンからの報告】 INF 群、GA 群、NAT 群を the cost-of-illness (COI) progression で比較。IFN は病気欠勤日数が少ないため NAT および GA よりも生産性の損失が低かった (p 値 > 0.05)。NAT では医療費は高いものの GA と比較して障害年金費用が低くなる傾向があった (p 値 > 0.05) 1)

【2023 ブラジルチーム SR】再発寛解型 MS の成人参加者を対象に EIT と ESC 戦略を比較し、最低 5 年の追跡調査を行った研究を 2022 年 9 月まで MEDLINE、EMBASE、SCOPUS で検索。EDSS ベースのマルコフモデル解析にて EIT は障害の進行を防ぐ効果が高く安全性プロファイルも同様であり、5 年のスケジュール内で費用対効果が高くなった。2)

④費用対効果における介護費用について新規認知症薬レカネマブの薬価算定を巡り介護費用を含む費用対効果の扱いが議論となっている。英国 NICE では薬価算定にすでに介護の要素を取り入れている。今後神経領域では費用対効果における介護費用をどの様に扱うかが問題になると思われる。

D. 考察

重症筋無力症における抗C5抗体の開発をみると、同じ機序の薬剤でも、投与方法がよりQOL重視の薬剤開発が行われている。それに伴

い年間患者当たり薬価が少しずつ低下している。薬剤費への補助のない国においては競争力となることが考えられ、企業にとってもメリットのある戦略である。このような自由競争社会における価格競争による低額化はあり得るため、高額薬剤の低額化は日本で行われている薬価切り下げ以外にも可能性がある。

一方、高額薬剤がごく限られた症例のみに用いられている場合、DPCにおける包括点数への影響を起しにくい。その結果、高額薬剤の使用にあたっては包括点数との大きな乖離がおき、その症例のみに限れば大きな病院負担となる。DPCの包括点数は出来高での実績を準用しているため、使用症例割合が増えないとこの状況は変わらない。そのため、本来であれば入院中にも投与が必要な薬剤が投与しにくい状況が生まれている。そのため希少疾患に対するDPCにおける扱いについては別ルールが必要と考える。

（関連学会より要望書を提出している）

E. 結論

神経免疫領域には次々に高額医薬品が認可されており、それだけの価値があるかについては、単に薬剤費のみではないコスト分析が必要である。しかし、介護費用のデジタルデータ取得、医療費との突合、長期的な予後、直接・間接費用、逸失利益などのデータをどの様に取得、蓄積し、それらのうち、どのような要素を分析に加えていくのが問題であり、更なる研究が必要な分野である。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) 荻野美恵子. 核酸医薬・生物学的製剤と医療経済 現状と今後. 第41回日本神経治療学会学術集会 2023年11月3日、東京

G. 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 |

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
神経免疫疾患領域における難病の医療水準と患者の QOL 向上に資する研究
分担研究報告書

（課題名）急性発症 CIDP と脱髄型 GBS (AIDP) との急性期における鑑別：臨床的、免疫学的解析

研究分担者 海田賢一 埼玉医科大学総合医療センター 脳神経内科 教授
共同研究者 山元正臣, 古川義浩, 橋本ばく, 宮内敦生, 門間一成, 王子 聡, 傳法倫久,
簗輪智己 埼玉医科大学総合医療センター 脳神経内科

研究要旨

昨年、A-CIDP と AIDP の臨床的、電気生理学的所見を少数例で解析し、人工呼吸器装着、脳脊髄液 IL-8 上昇が AIDP に多くみられることを報告した。今回、症例数を増やし、臨床的、電気生理学的解析に加えて脳脊髄液 IL-8 の診断的意義、A-CIDP と GBS の早期鑑別点の同定を試みた。脳神経異常を伴わず人工呼吸器を要さない点、初期 NCS で SSP を認めない点は A-CIDP を示唆する。急性期における脳脊髄液 IL-8 値は AIDP で有意に高値であり、A-CIDP との鑑別に有用なバイオマーカーとなる。

A. 研究目的

急性発症 CIDP (A-CIDP; acute-onset CIDP) の中に、初発時に Guillain-Barré syndrome (GBS) と診断される症例が GBS の 2~5% に存在する¹⁾。現在、臨床的、電気生理学的に A-CIDP と GBS を明確に区別する所見はなく、両者の早期鑑別は容易ではない。一方、脳脊髄液 (CSF) 中の interleukin-8 (IL-8) が GBS と CIDP の鑑別に有用である可能性が近年報告されている²⁾。昨年、我々は少数例ながら A-CIDP と AIDP の臨床的、電気生理学的所見を解析し、人工呼吸器装着、CSF-IL-8 上昇が AIDP に多くみられることを報告した。今回、症例数を増やし、臨床的、電気生理学的解析に加えて CSF-IL-8 を測定し、A-CIDP と GBS の早期鑑別に有用な所見の同定を試みた。

B. 研究方法

Asbury & Cornblath の GBS 基準を満たし、発症から 2 週間以内に GBS として免疫治療を受けた当院の A-CIDP 6 症例と、脱髄型 GBS (AIDP, acute inflammatory demyelinating polyneuropathy) 16 例の臨床所見、神経伝導検査 (NCS) 所見を検討した。A-CIDP は EAN/PNS CIDP ガイドライン 2021 診断基準をみたすものとした。急性期の CSF-IL-8 を残余検体のある A-CIDP 4 例、AIDP 13 例、acute motor axonal neuropathy (AMAN) 11 例で測定し、統計解析に Mann-Whitney U test を用いて A-CIDP 群と AIDP 群、AIDP 群と AMAN 群を比較した。また、CSF-IL-8 の感度と特異度を解析するために ROC 解析を行った。

（倫理面への配慮）

本研究でおこなわれた血清保存、解析に関して各被験者にその内容を説明し、同意を得ている。本研究は本学の研究倫理委員会に承認されている。

C. 研究結果

A-CIDP 6 例（男性 3 例）は平均発症年齢 60.8 歳で、発症から入院までの期間は 4~12 日（平均 8.7 日）、初回再発までの期間は各第 29~176 病日（平均 88.2 病日）であった。4 例に明確な感覚障害を認め、治療前 MRC sum score は平均 32.7 点、4 例はピーク時に独歩不能で、3 例に自律神経障害、2 例に脳神経障害を認め、人工呼吸器装着を要した例はなかった。初回治療前の CSF 蛋白は平均 95.8 mg/dl で、ガングリオシド抗体は 1 例のみ陽性であった。AIDP 16 例（男性 8 例）は平均発症年齢 56.2 歳で、10 例（62.5%）に先行感染、12 例（75%）に脳神経障害を認め、14 例はピーク時独歩不能で、6 例（37.5%）は人工呼吸器を装着した。初回 NCS で A-CIDP 4 例が Ho らの基準で AIDP と判断され、EAN/PNS CIDP ガイドライン 2021 の基準も満たし、2 例のみ sural-sparing pattern (SSP) を認めた。再発時には 6 例とも SSP を認めなかった。CSF-IL-8 は A-CIDP よりも AIDP で有意に高かった（平均 61.2 v. s. 305.5 pg/ml, $p=0.00336$ ）。ROC 曲線の AUC は、0.77、CSF-IL-8 のカットオフ値は、87.9 pg/ml であった（特異度 100%、感度 92.3%）。また、AMAN よりも AIDP で有意に高かった（AMAN 平均 122.0 v. s. AIDP 305.5 pg/ml, $p=0.0276$ ）。AIDP の鑑別において、ROC 曲線の

AUCは、0.769, CSF-IL-8のカットオフ値は、131.0 pg/mlであった（特異度76.9%, 感度72.7%）。

D. 考察

脳神経異常を伴わず人工呼吸器を要さない点、初期NCSでSSPを認めない点はA-CIDPを示唆する。急性期におけるCSF-IL-8高値はAIDPを示唆し、A-CIDPの鑑別に有用なバイオマーカーとなる（カットオフ値=87.9 pg/ml）。加えて、急性期CSF-IL-8値はAMANとAIDPの鑑別にも有用である可能性がある。

E. 結論

脳神経障害がなく、人工呼吸器を要さない点はA-CIDPを示唆する。急性期脳脊髄液IL-8の高値はAIDPを示唆する。

F. 研究発表

1. 論文発表 該当無し

2. 学会発表

1) 山元正臣ら. 急性発症 CIDP 3 例の電気生理学的, 免疫学的解析: AIDP との急性期における鑑別点の同定. 第 64 回日本神経学会学術大会 2023 年 6 月 3 日 (土). 千葉

2) Yamamoto M, et al. CLINICAL AND ELECTRODIAGNOSTIC STUDY ON EARLY DIFFERENTIATION OF ACUTE-ONSET CHRONIC INFLAMMATORY DEMYELINATING POLYRADICULONEUROPATHY AND GUILLAIN-BARRÉ SYNDROME. Peripheral Nerve Society Meeting. 2023 年 6 月 19 日. デンマーク

3) 山元正臣ら. 急性発症 CIDP と脱髄型 GBS の早期鑑別点: 当科症例における臨床的, 免疫学的解析. 第 35 回日本神経免疫学会学術集会. 2023 年 9 月 13 日. 東京.

4) 山元正臣ら. 急性発症 CIDP と脱髄型 GBS (AIDP) との急性期における鑑別: 臨床的, 免疫学的解析. 令和 5 年度厚労省神経免疫班 合同班会議. 2024 年 1 月 12 日. 東京.

G. 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
神経免疫疾患領域における難病の医療水準と患者の QOL 向上に資する研究
分担研究報告書

（課題名#2）炎症性グリア病である視神経脊髄炎におけるステージ依存性免疫ダイナミクスの研究

研究分担者	河内 泉	新潟大学大学院医歯学総合研究科医学教育センター・准教授 新潟大学医歯学総合病院脳神経内科
共同研究者	佐治越爾	新潟大学脳研究所脳神経内科学
共同研究者	中島章博	新潟大学脳研究所脳神経内科学
共同研究者	柳村文寛	新潟大学脳研究所脳神経内科学 独立行政法人国立病院機構新潟病院脳神経内科
共同研究者	柳川香織	新潟大学脳研究所脳神経内科学
共同研究者	若杉尚宏	新潟大学脳研究所脳神経内科学 独立行政法人国立病院機構西新潟中央病院脳神経内科
共同研究者	小野寺理	新潟大学脳研究所脳神経内科学

研究要旨

視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica spectrum disorder; NMOSD) は、多発性硬化症 (multiple sclerosis; MS) と並ぶ中枢神経系自己免疫性疾患である。標的自己抗原がアストロサイトに発現するアクアポリン 4 (aquaporin-4; AQP4) 水分子である NMOSD と、標的自己抗原が髄鞘・オリゴデンドロサイトである MS は、異なる免疫病態を持つ「炎症性グリア病」である。本研究では、NMOSD においてステージ依存性免疫病態を包括的に理解することを目的とした。病理学的解析により、NMOSD 剖検組織の initial (IL)/early active (EA) stage 病巣には、①活性化補体の血管周囲縁への沈着、②脱髄・神経障害に先立つアストロサイト上 AQP4 分子の消失 (pattern-specific loss of AQP4 immunoreactivity, sublytic astrocyte reactions), ③アストロサイト自体の細胞消失 (lytic astrocyte reactions), ④melanoma cell adhesion molecule (MCAM) 陽性 T 細胞 (T_H17) の浸潤、⑤活性化好中球の浸潤、⑥細胞傷害性顆粒グランザイムを発現した組織常在性記憶 T 細胞 (T_{RM}) の浸潤、⑦FOXP3⁺ T_{reg} 細胞の浸潤、⑧活性化マクロファージ・ミクログリアの浸潤を認めた。一方、inactive (IA) stage 病巣においても T_{RM} (細胞傷害性顆粒を発現しない) の浸潤を認めた。MCAM 陽性 T 細胞数と好中球細胞外トラップを示唆するシトルリン化ヒストンシグナル数は急性期病巣サイズに正に相関した。以上から、NMOSD では、ステージ依存的な免疫ダイナミクス (好中球・T_H17/T_C17・T_{RM}・FOXP3⁺T_{reg}) を基盤に、AQP4 水チャネル自己抗体と補体が発動し、系統的に AQP4-opathy が形成されると推定された。

A. 研究目的

視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica spectrum disorder; NMOSD) は、多発性硬化症 (multiple sclerosis; MS) と並ぶ中枢神経系自己免疫性疾患である。標的自己抗原がアストロサイトに発現するアクアポリン 4 (aquaporin-4; AQP4) 水分子である NMOSD と、標的自己抗原が髄鞘・オリゴデンドロサイトである MS は、異なる免疫病態を持つ「炎症性グリア病」である¹⁻⁴。本研究では、NMOSD におけるステージ依存性の免疫病態を包括的に理解することを目的とした。

B. 研究方法

病理学的解析により、MS および NMOSD 剖検脳・脊髄・視神経に存在する炎症極性を病理学的に解析した。正常対照として非中枢神経疾患剖検例を用いた。AQP4, GFAP, CNPase, MOG,

MBP, NF, C9neo, Iba-1, CD3, CD4, CD8, CD20, MCAM, FOXP3 をはじめとした免疫組織化学を行った。既報に基づいて、NMOSD の脊髄病変を initial lesions (IL), early active lesions (EA), late active lesions (LA), inactive lesions (IA) に分類した。

（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権利擁護のため、オプトアウトにより拒否の機会を保障し、厳重な個人情報管理を行っている。

C. 研究結果

病理学的解析により、NMOSD 剖検脳の initial (IL)/early active (EA) stage 病巣には、①活性化補体の血管周囲縁への沈着、②脱髄・神経障害に先立つアストロサイト上 AQP4 分子の消失

(pattern-specific loss of AQP4 immunoreactivity, sublytic astrocyte reactions), ③アストロサイト自体の細胞消失 (lytic astrocyte reactions) を認めた。さらに, ④melanoma cell adhesion molecule (MCAM) 陽性T細胞 (T_H17) の浸潤, ⑤活性化好中球の浸潤, ⑥細胞傷害性顆粒グランザイムを発現した組織常在性記憶T細胞 (T_{RM}) の浸潤, ⑦FOXP3⁺ T_{reg} 細胞の浸潤, ⑧活性化マクロファージ・ミクログリアの浸潤を認めた。一方, inactive (IA) stage病巣においても T_{RM} (細胞傷害性顆粒を発現しない) の浸潤を認めた。MCAM陽性T細胞数と好中球細胞外トラップを示唆するシトルリン化ヒストンシグナル数は急性期病巣サイズに正に相関した。NMOSDにおけるこれらのステージ依存的な免疫ダイナミクスの状態はMSでは異なっていたことより, NMOSDに特異的に存在することが推定された。

D. 考察

これまでの研究により, NMOSD の標的自己抗原 AQP4 水チャネルが同定されてきたが, 自己抗体以外の免疫動態は不明であり, このため, 血液脳関門 (BBB) を介した AQP4 自己抗体の移動 (中枢神経外から中へ) のメカニズム, 再発を引き起こすメカニズム, 病変を拡大させるメカニズム, interleukin (IL)-6 受容体抗体をはじめとした疾患修飾薬の効果発現メカニズムの詳細は不明なままであった。

本研究により, 以下の仮説が推定された。①中枢神経に常在している T_{RM} が, 何らかの発作誘発を受け, 細胞傷害性顆粒グランザイムを発現する。②MCAM を発現した T_H17 細胞が中枢神経系に侵入し, IL-17 を産生する。③IL-17 に応答して, マクロファージや好中球が侵入し, 好中球を活性化させる。活性化した好中球から, 細胞外 DNA トラップが形成される。④BBB が大きく破綻する。⑤大きく破綻した BBB から, AQP4 抗体と補体が中枢神経の中へ大量に侵入し, アストロサイトが破壊される。⑥二次的に神経軸索の腫大・障害と脱髄が起こる。⑦ T_H17 と活性化好中球がさらに集積し, 炎症が増幅し, 病変がさらに大きく拡大する。⑧一方, 炎症を制御する力を持つ FOXP3⁺ T_{reg} が侵入し, 病巣は沈静化に導く。⑨病巣が沈静化した後も T_{RM} が残存し, 次の発作誘発に備える。以上のように, NMOSD では, ステージ (病期) 依存的に T_{RM} /IL-17/好中球を軸とした免疫ダイナミクスが形成され, その基盤の上で AQP4 抗体と補体が作動することが推測された。免疫ダイナミクスの制御 (好中球・ T_H17 / T_C17 ・ T_{RM} の活性化抑制と, FOXP3⁺ T_{reg} の増幅) が, 再発を抑止し, 神

経を保護する治療の開発に繋がる可能性が想定された。

E. 結論

NMOSD には, ステージ依存的な免疫ダイナミクス (好中球・ T_H17 / T_C17 ・ T_{RM} ・FOXP3⁺ T_{reg}) が存在する。これを基盤に, AQP4 水チャネル自己抗体と補体が発動し, AQP4-opathy が形成されると推定された。

(参考文献)

- 1) Kawachi I, Lassmann H. Neurodegeneration in multiple sclerosis and neuromyelitis optica. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2017;88:137-145.
- 2) Hokari M, Yokoseki A, Arakawa M, et al. Clinicopathological features in anterior visual pathway in neuromyelitis optica. Ann Neurol 2016;79:605-624.
- 3) Saji E, Arakawa M, Yanagawa K, et al. Cognitive impairment and cortical degeneration in neuromyelitis optica. Ann Neurol 2013;73:65-76.
- 4) Yanagawa K, Kawachi I, Toyoshima Y, et al. Pathologic and immunologic profiles of a limited form of neuromyelitis optica with myelitis. Neurology 2009;73:1628-1637.

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kawachi I, et al. Stage-dependent immunity orchestrates AQP4 antibody-guided NMOSD pathology: A role for netting neutrophils with resident memory T cells *in situ*. Acta Neuropathologica 2024, *in press*.
- 2) 河内泉. 多発性硬化症の治療. 特集I 神経免疫疾患-病態から最新治療まで. 脳神経内科 2024;100(1):16-25.
- 3) 河内泉. 神経領域. 特集: IgG4関連疾患. III. 各論 (診断と治療). 日本臨床 2024;82(3):406-412.
- 4) 河内泉. 多発性硬化症 (MS), 視神経脊髄炎スペクトラム障害 (NMOSD). 特集 病棟・外来でよくみる気になる神経診療 Up to Date. 月刊 薬事 2024;66(4):85(741)-90(746).
- 5) 河内泉, 他. 第3章 状況ごとの診療のコツ, エキスパートが教えます! 8. MS・NMOSD・ADEMを含めた自己免疫性中枢神経疾患を考えるタイミング. レジデントノート増刊. 救急、プライマリ・ケアでの神経診療がわかる、できる! ~重要疾患を見抜く病歴聴取・神経診察を脳神経内科のエキスパートがやさしく教えます」安藤孝志

編集. 25(8):1499(193)-1510(204), 2023. 2023年7月20日発行. 羊土社, 東京.

- 6) 河内泉, その他 (多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン作成委員会). 日本神経学会監修. 多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン2023. 2023年9月発行. 医学書院. 東京.
- 7) 河内泉, H. 脱髄性疾患. 非感染性炎症性疾患. 3-1. 肥厚性硬膜炎. 下畑享良編集. 脳神経内科診断ハンドブック. 改訂第2版. 2024年3月20日発行. 260-268頁. 中外医学社. 東京.

2. 学会発表

- 1) Nakajima A, Kawachi I, et al. Dynamics of MCAM expression on endothelial cells in neuromyelitis optica spectrum disorders. MS Milan 2023, 9th Joint ECTRIMS-ECTRIMS Meeting. Milan, Italy. 2023年10月.
- 2) 河内泉. 「自然免疫からみた脳内炎症とその治療」第64回日本神経学会学術大会. 千葉. 2023年5月.
- 3) 河内泉. 「神経疾患. 母性内科学会との共同シンポジウム 内科疾患合併妊娠の現状と課題」第59回日本周産期・新生児医学会学術集会. 名古屋. 2023年7月.
- 4) 河内泉. 「Motor and non-motor symptoms of NMOSD～病態と治療 update 2023～」第28回認知神経科学会学術集会. 北海道. 2023年7月.
- 5) Kawachi I. Neuro-immune crosstalk: lessons learned from immunological features and neurodegenerative processes in MS and NMOSD. JSNI-PNIRS Asia-Pacific Joint Symposium. 第35回日本神経免疫学会学術研究集会. 東京. 2023年9月.
- 6) 河内泉. 「MS/NMOSD 診療から考えるリアルワールドデータ (RWD)/エビデンス (RWE) の利活用」第35回日本神経免疫学会学術研究集会. 東京. 2023年9月.
- 7) 河内泉. 「MS/NMOSD 診療から考えるリアルワールドデータ (RWD)/エビデンス (RWE) の利活用」第35回日本神経免疫学会学術研究集会. 東京. 2023年9月.

G. 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
神経免疫疾患領域における難病の医療水準と患者の QOL 向上に資する研究
分担研究報告書

（課題名#1）「自己免疫介在性脳炎・脳症」（NMDA 受容体抗体脳炎・LGI1 抗体脳炎）の
診断基準・重症度分類および診療ガイドライン策定に向けた全国疫学調査：
NMDA 受容体抗体脳炎に関する一次調査及び二次調査結果

研究分担者	河内 泉	新潟大学大学院医歯学総合研究科医学教育センター・准教授 新潟大学医歯学総合病院脳神経内科
共同研究者	佐藤泰憲	慶應義塾大学医学部生物統計学教室
共同研究者	飯塚高浩	北里大学医学部脳神経内科
共同研究者	木村暁夫	岐阜大学大学院医学系研究科神経内科学
共同研究者	佐久間啓	東京都医学総合研究所 脳・神経科学研究分野
共同研究者	中嶋秀人	日本大学医学部神経内科学
共同研究者	佐治越爾	新潟大学脳研究所・医歯学総合病院脳神経内科学
共同研究者	大石真莉子	山口大学大学院医学系研究科臨床神経学
共同研究者	渡邊修	鹿児島市立病院脳神経内科
共同研究者	中島章博	新潟大学脳研究所脳神経内科学
共同研究者	神田 隆	山口大学大学院医学系研究科臨床神経学
共同研究者	高橋幸利	独立行政法人国立病院機構 静岡・てんかん神経医療センター臨床研究部

研究要旨

自己免疫介在性脳炎・脳症（autoimmune encephalitis; AE）は、自己免疫学的背景を基盤に発症する脳炎・脳症である。急性もしくは亜急性に、精神障害、行動異常、認知機能障害、言語障害、けいれん発作、運動異常、意識レベル低下、中枢性低換気などの臨床症状を呈する。発作が重篤な例や再発を繰り返す症例が存在する。近年、N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体抗体、leucine-rich, glioma inactivated protein 1 (LGI1) 抗体などの新たな神経抗体が続々と発見されてきた。本研究では、AE のうち、本邦で頻度の多い二大疾患 ①NMDA 受容体抗体脳炎、②LGI1 抗体脳炎に注目し、その診断基準を作成し、全国疫学調査を実施した。診断基準は日本神経学会により承認された。NMDA 受容体抗体脳炎に関する全国疫学調査一次調査の結果、推計粗有病率と推計粗罹患率を推定した。二次調査の結果、NMDA 受容体抗体脳炎の臨床的特徴、検査所見、治療反応、機能予後を明らかにした。さらに今後、LGI1 抗体脳炎に関する解析を進める。両疾患の標準的な診療が提供できる体制を国内で構築・確立する。

A. 研究目的

自己免疫介在性脳炎・脳症（autoimmune encephalitis; AE）は、自己免疫学的背景を基盤に発症する脳炎・脳症である。急性もしくは亜急性に、精神障害、行動異常、認知機能障害、言語障害、けいれん発作、運動異常、意識レベル低下、中枢性低換気などの臨床症状を呈する。発作が重篤な例や再発を繰り返す症例が存在する。近年、N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体抗体、leucine-rich, glioma inactivated protein 1 (LGI1) 抗体など、病態機序に関連する神経抗体が多く発見されている^{1,2}。本研究では、AE のうち、本邦で頻度の多い二大疾患 ①NMDA 受容

体抗体脳炎、②LGI1 抗体脳炎に注目し、診断基準・重症度分類を策定した上で、全国疫学調査を行い、本邦におけるその臨床的特徴を明らかにすることを目的とした。本年度は、NMDA 受容体抗体脳炎に関する一次調査及び二次調査結果を解析した。

B. 研究方法

本邦で過去に実施された全国疫学調査・施設調査等の疫学調査を総括した。さらに国際的動向を踏まえた上、NMDA 受容体抗体脳炎と LGI1 抗体脳炎の診断基準と重症度分類を作成し、日本神経学会に承認を諮る。

NMDA受容体抗体脳炎とLGI1抗体脳炎の全国患者数及び重症度分類における軽症者の割合を明らかにする目的で、「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル 第3版」に基づき、全国疫学調査を行った。一次調査は、日本神経学会と日本神経小児学会の専門医、日本総合病院精神医学会評議員が勤務する施設および全国医学部付属病院精神科施設に送付した。2021年4月1日から2022年3月31日の間に診療した患者数（総数、男女別数、新規患者数）を調査した。二次調査は、一次調査で「患者あり」と回答した施設に、臨床調査票を送付した。対象施設を病院の規模や診療科で層別にし、層ごとに抽出率を変えて患者数及び標準誤差を推定し、層別推計患者数を合計して全体の患者数及びその95%信頼区間を推定した。

本年度はNMDA受容体抗体脳炎に焦点を当て、一次調査と二次調査を解析する。

（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、オプトアウトにより拒否の機会を保障し、厳重な個人情報管理を行っている。

C. 研究結果

近年の国際診断アプローチ³と国際診療ガイドライン⁴に則り、NMDA受容体抗体脳炎とLGI1抗体脳炎の診断基準と重症度分類を策定し、日本神経学会による承認を得た。

NMDA受容体抗体脳炎とLGI1抗体脳炎を対象とし、2022年度全国疫学調査（一次調査）（のべ2,791施設へ送付）を実施した。のべ1,311施設（回収率 47.0%）から回答を得た。重複や施設名の無記載を除外した。

NMDA受容体抗体脳炎に関する一次調査ではNMDA受容体抗体脳炎 312人（うち新規 107人）が集積された。推計患者数は、603人（527-679人：95%信頼区間：以下同じ）、うち新規 212人（175-249人）と推定された。推計粗有病率は、人口10万人あたり、NMDA受容体脳炎 0.48人（0.42-0.54人）と推定された。推計粗罹患率は、人口10万人あたり、NMDA受容体抗体脳炎 0.17人（0.14-0.20人）と推定された。診療科別では、NMDA受容体抗体脳炎では、脳神経内科71%、小児科21%、精神科5%が主要な診療科であった。

NMDA受容体抗体脳炎に関する二次調査では以下を明らかにした。①好発年齢と腫瘍合併に男女差がある。②41%に腫瘍を併発する（卵巣奇形腫が最多）。③再発は腫瘍非併発例に多い。④The modified Rankin Scale 3以上は95%（発作時）である。⑤1st line治療ではグルココルチコイド

(GC) 薬単剤に比較し、GC薬に血漿浄化療法もしくは大量ガンマグロブリン療法を併用した群で社会復帰までの期間が短い。⑥2nd line治療群は、1st line治療単独群に比較して、再発を抑止する。

D. 考察

NMDA受容体抗体脳炎の全国疫学調査（一次調査）で推計粗有病率と推計粗罹患率を推定した。さらに、二次調査を進め、本邦における臨床的特徴、検査所見、治療反応、機能予後を明らかにした。今後、NMDA受容体抗体脳炎の診療ガイドライン策定し、国内に標準的な診療が提供できる体制を構築・確立する。さらにLGI1抗体脳炎の全国疫学調査（一次調査及び二次調査）の解析を進める。

E. 結論

NMDA受容体抗体脳炎に関する全国疫学調査（一次調査と二次調査）を実施し、本邦におけるNMDA受容体抗体脳炎の推計粗有病率と推計粗罹患率、並びに臨床的特徴を抽出した。

(参考文献)

1. Dalmau J, Graus F. Antibody-Mediated Encephalitis. The New England journal of medicine 2018;378:840-851.
2. Kawachi I. Autoimmunity to glutamate receptor channels. Neurology and Clinical Neuroscience 2022.
3. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. Lancet neurology 2016;15:391-404.
4. Abboud H, Probasco JC, Irani S, et al. Autoimmune encephalitis: proposed best practice recommendations for diagnosis and acute management. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry 2021;92:757-768.

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 河内泉. 自己免疫性脳炎・脳症の治療. 下畑享良編集. 自己免疫性脳炎・関連疾患ハンドブック. 29-42頁. 2023年5月1日発行. 金芳堂. 京都.
- 2) 河内泉. 悪性腫瘍の遠隔効果による神経障害. 福井次矢・高木誠・小室一成総編集. 今日の治療指針 2024年版—私はこう治療し

ている. 1016-1018頁. 2024年1月1日発行. 医学書院. 東京.

2. 学会発表

- 1) 佐治越爾, 河内泉, 他. 自己免疫介在性脳炎・脳症の全国疫学調査における抗NMDA受容体脳炎の一次調査報告. 第35回日本神経免疫学会学術集会. 2023年9月. 東京.

- 2) 河内泉, 他. 自己免疫介在性脳炎・脳症の全国疫学調査における抗LGI1脳炎の一次調査報告. 第35回日本神経免疫学会学術集会. 2023年9月. 東京.

G. 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
神経免疫疾患領域における難病の医療水準と患者の QOL 向上に資する研究
分担研究報告書

（課題名）CIDP と自己免疫性ノドパチーにおける病理学的基盤に関する検討

研究分担者 小池 春樹 佐賀大学脳神経内科教授

共同研究者 深見祐樹²、吉川正章¹、井手俊宏¹、八木寛²、古川宗磨²、角谷真人³、
海田賢一⁴、勝野雅央²

¹ 佐賀大学脳神経内科、² 名古屋大学脳神経内科、³ 国立病院機構下志津病院神経内科、

⁴ 埼玉医科大学総合医療センター脳神経内科

研究要旨

EAN/PNSガイドライン2021年改訂版の診断基準を満たしたCIDP16例と傍絞輪部に対する自己抗体が陽性であったニューロパチー15例から腓腹神経生検で得られた検体の横断切片と縦断切片を、電子顕微鏡を用いて検討した。陽性となった傍絞輪部に対する抗体の内訳はneurofascin 155抗体11例、contactin 1抗体2例、Caspr1抗体2例であった。CIDPではマクロファージが髄鞘を貪食することによって生じる脱髄像を10例、onion bulbを8例で認めた。一方、傍絞輪部に対する抗体陽性例ではマクロファージによる脱髄像がいずれの標本にもみられず、onion bulbもneurofascin 155抗体陽性の1例で軽度なものを1箇所認めたのみであった。縦断切片を用いた傍絞輪部の検討では、傍絞輪部に対する抗体陽性の14例で髄鞘終末ループと軸索膜の離開を認めた。CIDPでは、髄鞘終末ループ・軸索膜間の離開は、軸索径に比して髄鞘の薄い部位、すなわち再髄鞘化をきたした部位に限られており、程度もごく軽度であった。傍絞輪部の髄鞘終末ループと軸索膜の間に存在し、両者を接着させる機能を有するneurofascin 155、contactin 1およびCaspr1に対する抗体陽性例では、マクロファージによる脱髄像がみられず、髄鞘終末ループ・軸索膜間の接着不全が伝導障害を惹起していることが明らかになった。これらの抗体陽性例は従来型のCIDPとは異なる病態を有しており、EAN/PNSガイドライン2021年改訂版における分類の妥当性が示された。

A. 研究目的

CIDP の診断基準は EFNS/PNS ガイドラインの 2010 年改訂版が頻用されてきたが、2021 年に改訂第 2 版が EAN/PNS から発表され、ランビエ絞輪部・傍絞輪部に対する自己抗体陽性例は自己免疫性ノドパチーとして従来型の CIDP とは異なる疾患として位置付けられることになった。今回、自検例の検討により CIDP と自己免疫性ノドパチーの差異を規定する病理学的基盤を検証する。

B. 研究方法

対象はEAN/PNSガイドライン2021年改訂版の診断基準を満たしたCIDP16例と傍絞輪部に対する自己抗体が陽性であったニューロパチー15例。腓腹神経生検で得られた検体の横断切片と縦断切片を、電子顕微鏡を用いて検討した。陽性となった傍絞輪部に対する抗体の内訳はneurofascin 155抗体11例、contactin 1抗体2例、Caspr1抗体2例であった。

本研究は、ヘルシンキ宣言および人を対象とする医学系研究に関する倫理指針を遵守してデザイン、施行されている。個人情報の保護に関しては個人情報保護法を遵守している。本研究におけるヒト末梢静脈血を用いた抗体の探索と末梢神経生検に際しては、必要性和意義についての患者および家族の理解と、同意に基づくインフォームドコンセントを文書で得ている。血液サンプルと神経生検の検体については個人情報保護のため、個人情報管理者により連結可能匿名化を行っている。連結可能匿名化を行った際の連結表は、鍵のついた棚に厳重に保管されている。研究への参加については同意をした後でも、患者が研究不参加の意思を表明した場合は同意の撤回を可能とし、同意の撤回により対象者が不利益を被ることはないように配慮している。以上を念頭に作成した末梢神経疾患に関する研究計画書はすでに名古屋大学倫理委員会で審議・承認が完了している。なお、ヒトに対する末梢神経生検については通常の診療行為の

（倫理面への配慮）

一環として海外はもちろん、本邦でも従来から行なわれている。

C. 研究結果

CIDP ではマクロファージが髄鞘を貪食することによって生じる脱髄像を 10 例、onion bulb を 8 例で認めた。多数の onion bulb がみられた 3 例の観察では、マクロファージによる脱髄と再髄鞘化の繰り返しによって onion bulb が形成される過程が観察できた。一方、傍絞輪部に対する抗体陽性例ではマクロファージによる脱髄像がいずれの標本にもみられず、onion bulb も neurofascin 155 抗体陽性の 1 例で軽度なものを 1 箇所認めたのみであった。縦断切片を用いた傍絞輪部の検討では、傍絞輪部に対する抗体陽性の 14 例で髄鞘終末ループと軸索膜の離開を認めた。1 例は傍絞輪部に対する抗体が陽性であったにも関わらず髄鞘終末ループ・軸索膜間の離開がみられなかったが、血清 IgG4 が著明高値 (2040 mg/dL) で神経上膜への IgG4 陽性形質細胞浸潤を認めるなど、自己免疫性ノドパチーとしては非典型例であった。CIDP では、髄鞘終末ループ・軸索膜間の離開は、軸索径に比して髄鞘の薄い部位、すなわち再髄鞘化をきたした部位に限られており、程度もごく軽度であった。

D. 考察

傍絞輪部の髄鞘終末ループと軸索膜の間に存在し、両者を接着させる機能を有する neurofascin 155、contactin 1 および Caspr1 に対する抗体陽性例では、マクロファージによる脱髄像がみられず、髄鞘終末ループ・軸索膜間の接着不全が伝導障害を惹起していることが示唆された。

E. 結論

傍絞輪部の neurofascin 155、contactin 1 および Caspr1 に対する抗体陽性例は従来型の CIDP とは異なる病態を有しており、EAN/PNS ガイドライン 2021 年改訂版における分類の妥当性が示された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Mouri N, **Koike H**, Fukami Y, Takahashi M, Yagi S, Furukawa S, Suzuki M, Kishimoto Y, Murate K, Nukui T, Yoshida T, Kudo Y, Tada M, Higashiyama Y, Watanabe H, Nakatsuji Y, Tanaka F, Katsuno M. Granuloma, vasculitis, and demyelination in sarcoid neuropathy. *Eur J Neurol* 2024; 31(1): e16091, 2024.

- 2) Fukami Y, Iijima M, **Koike H**, Yagi S, Furukawa S, Mouri N, Ouchida J, Murakami A, Iida M, Yokoi S, Hashizume A, Iguchi Y, Imagama S, Katsuno M. Autoantibodies Against Dihydrolipoamide S-Acetyltransferase in Immune-Mediated Neuropathies. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 11(2): e200199, 2024.
- 3) Nakane S, **Koike H**, Hayashi T, Nakatsuji Y. Autoimmune Autonomic Neuropathy: From Pathogenesis to Diagnosis. *Int J Mol Sci* 25(4): 2296, 2024.
- 4) Ohyama K, **Koike H**, Tanaka M, Nosaki Y, Yokoi T, Iwai K, Katsuno M. A Bioelectrical Impedance Analysis for the Assessment of Muscle Atrophy in Patients with Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy. *Intern Med* 62(9): 1273-1278, 2023.
- 5) Fukushima T, Ikeda S, Tomita M, Mori Y, Fukami Y, **Koike H**, Katsuno M, Ogata H, Isobe N, Hattori N. Demyelinating Neuropathy with Markedly Elevated Serum IgG4 Levels and Anti-Contactin 1 IgG4 Antibody. *Intern Med* 62(9): 1341-1344, 2023.

2. 学会発表

- 1) Koike H. Pathophysiology of CIDP: Insights into classification and therapeutic strategy. 4th International Taiwanese Congress of Neurology & Annual Meeting of Taiwan Neurological Society. 2023年4月14-16日. Taipei
- 2) 小池春樹. 日常診療で遭遇する機会の多い薬剤・代謝・栄養性ニューロパチー. 第 64 回日本神経学会学術大会. 2023 年 5 月 31 日-6 月 3 日. 千葉.
- 3) 小池春樹. 病理からみた CIDP の病態. 第 41 回日本神経治療学会学術集会. 2023 年 11 月 3-5 日. 東京.
- 4) 小池春樹. 免疫性ニューロパチーの超微細形態学~この 10 年の進歩~. 第 34 回日本末梢神経学会学術集会. 2023 年 9 月 8-9 日. 京都.

G. 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。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
神経免疫疾患領域における難病の医療水準と患者の QOL 向上に資する研究
分担研究報告書

（課題名）神経免疫疾患領域における難病の医療水準と患者の QOL 向上に資する研究班

研究分担者 桑原 聡 千葉大学大学院医学研究院・教授
共同研究者 佐藤 泰憲 慶應義塾大学・医学部・准教授

研究要旨

アイザックス症候群に対して、推定総患者数、推定新規総患者数、性別・診療科ごとの推定患者数、推定新規患者数を算出した。アイザックス症候群関連の自己抗体の陽性率は低く、大半の症例が、電気生理学的検査、免疫治療の反応性、耐えがたい痛みや異常感覚が診断の根拠であることは過去の報告と同じであった。また、CIDP、抗MAG 抗体関連ニューロパチー、MMNの二次調査を実施し、疾患の有病率、診療実態、治療法、予後等に影響する因子の探索を行った。

A. 研究目的

アイザックス症候群の全国患者数及び新規患者数を明らかにする目的で、「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル第3版」に基づき全国疫学調査を実施する。また、CIDP、抗MAG 抗体関連ニューロパチー、MMN、自己免疫介在性脳炎・脳症の二次調査データをもとに、診療実態、治療法、予後及びQOLを統計解析する。

B. 研究方法

全国の脳神経内科、小児科、精神科を有する病院すべてを調査票の発送対象とした。2022年度に当該医療機関にて診療したアイザックス症候群患者の人数、男女比率及び新規診断患者数を調査した。患者数の推定方法は、「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル」に従って実施した。CIDP、抗MAG 抗体関連ニューロパチー、MMNの予後と被験者背景との関連解析は、Cox回帰分析及びロジスティック回帰分析を実施した。

C. 研究結果

アイザックス症候群を対象として1276名の専門医から回答を得た（回収率：20%）。推計患者数は、114.28人（95%信頼区間89.3-138.92人）、有病率は10万人あたり0.09人と推定された。東日本の患者は59.8人（95%信頼区間45.8-73.8人）、西日本の患者は54.2人（95%信頼区間34.0-74.4人）と推定された。自己免疫介在性脳炎・脳症の全国二次調査結果、modified Ranking Scale 3以上の割合は、初発ピーク時で抗NMDA受容体脳炎 96%、抗LGI1脳炎 73%、寛解期で抗NMDA受容体脳炎 17%、抗LGI1 脳炎 16%であり、臨床的特徴、検査所見、治療反応、機能、生命予後の

統計解析を実施した。

（倫理面への配慮）

研究対象者のプライバシー保護のため、研究対象者の氏名、イニシアル、診療録ID等はデータとして取得せず、各調査実施施設において連結可能匿名化を行った上でデータ収集を行い、対象者の診療情報を連結するための対応表は各調査実施施設で厳重に保管する。個人情報保護法、文部科学省・厚生労働省：人を対象とする医学系研究に関する倫理指針、経済産業省：情報システムの信頼性向上に関するガイドライン、民間部門における電子計算機処理に係る個人情報の保護に関するガイドラインなどを順守して研究計画の立案・遂行を実施した。

D. 考察

アイザックス症候群関連の自己抗体の陽性率は低く、大半の症例が、電気生理学的検査、免疫治療の反応性、耐えがたい痛みや異常感覚が診断の根拠となっている点は、既報と類似していた。また、治療前後のmRSの推移は、後天性ニューロミオトニアとして報告されているコホート研究の結果と類似していた。

E. 結論

アイザックス症候群関連の自己抗体の陽性率は低く、大半の症例が、電気生理学的検査、免疫治療の反応性、耐えがたい痛みや異常感覚が診断の根拠であることは過去の報告と同じであった。また、脳炎の予後因子を明らかにした。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
神経免疫疾患領域における難病の医療水準と患者の QOL 向上に資する研究
分担研究報告書

（課題名）多発性硬化症合併妊娠におけるフマル酸ジメチルとナタリズマブの使用経験

研究分担者：清水優子 東京女子医科大学 脳神経内科、同 医療安全科
共同研究者：斉藤聡志、池口亮太郎、北川一夫 同 脳神経内科
主水川純 同 産科
金子佳代子 国立成育医療研究センター 母性内科⁴⁾

研究要旨

多発性硬化症 (MS) 合併妊娠において、インターフェロン β やグラチラマー酢酸塩は比較的安全に使用されているが、ジメチルフマル酸 (DMF) およびナタリズマブ (NTZ) の使用については明らかでない。本邦の添付文書上、妊娠中の使用は DMF・NTZ ともに有益性投与であり、授乳に関して DMF は有益性授乳、NTZ は最終使用後 12 週間授乳を中止しなければならないと記載されている。我々は、DMF および NTZ を妊娠中に使用した症例を経験したので報告する。対象は、当院に通院した MS 患者のうち、妊娠中および出産後 1 年以上経過を追えた DMF (2 例) および NTZ (2 例) 治療を行った患者。妊娠中・出産後の再発、DMD 暴露期間、母体、胎児、新生児への有害事象、授乳、DMD 再開時期について後方視的に検討した。いずれの症例も周産期に異常なく、児の発達も正常であった。MS 合併妊娠の周産期における DMF および NTZ はいずれも禁忌にはなっていないが、安全性に関しては今後も注意深いモニタリングが必要である。NTZ の授乳に関して、本邦、米国、欧州の添付文書やガイドラインでは若干記載が異なり統一化が望まれる。

A. 研究目的

多発性硬化症 (multiple sclerosis: MS) 合併妊娠患者への妊娠中および授乳中の疾患修飾薬 (disease modifying drug: DMD) 使用について相対的に安全なものはグラチラマー塩酸塩とインターフェロン β だが再発抑制効果は、moderate-efficacy とされ、フマル酸ジメチル (dimethyl fumarate: DMF) やナタリズマブ (natalizumab: NTZ) のほうが抑制効果は高く、とくに NTZ はもっとも再発効果が期待できる。本邦においても DMD が 7 種 8 剤に増え、注射薬よりも経口薬が好まれる傾向がある。MS 合併妊娠について、本邦の DMD 添付文書では、DMF および NTZ は有益性投与になっており、授乳に関して DMF は有益性授乳、NTZ は最終使用後 12 週間授乳を中止しなければならないと記載されている。海外ではこれら DMD の妊娠・授乳に関する臨床研究が多数報告されているが、本邦では周産期における詳細な症例報告例は少ないため、ガイドライン指針を基本にしている。我々は、DMF および NTZ を周産期に使用した症例を経験し、その安全性および使用方法について、母

体の妊娠・出産に伴う再発の有無、DMD の妊娠暴露期間、分娩様式、新生児の先天性異常の有無、出産後 DMD 開始時、授乳に関して報告する。

B. 研究方法

2015年から2023年までに当院通院加療のMS合併妊娠のうち、出産後1年以上経過を追えたDMF2例、NTZ2例の妊娠・出産関連の再発の有無、DMD暴露期間、母体、胎児、新生児への有害事象の有無、授乳、DMD再開時期について後方視的に観察した。

（倫理面への配慮）

研究の実施に際し、東京女子医科大学倫理審査委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

DMF を使用した 2 例は、妊娠が判明した 5 週、6 週目に本剤を中止。妊娠中の再発はなく、いずれも正常分娩であった。初乳を与えたのち、出産 1 週間後 DMF を再開し混合授乳を開始した。児の発達は正常。なお、1 例は、出産 9 ヶ月後の頭部 MRI

で新病巣を認めたが臨床的再発はなく、DMFを継続し、以降のMRIでは再発はない。児の成長・発達は正常である。NTZを使用した2例は、妊娠が判明した時点で投与間隔を6週間に延長し、1例は悪阻により胎児の成長が若干低下したため妊娠25週、1例は30週で投与を中止した。いずれも正常分娩であり、新生児に血液異常はみとめられなかった。出産後、1例目は初乳をあたえたのちNTZを再開した。2例とも患者希望により人工乳となった（Table 1）。産後1年以内の再発は認めず、児の成長・発達も正常である。

D. 考察

妊産婦への薬剤の安全性は、倫理的観点からランダム化比較試験は施行不可のため、レジストリや市販後調査、症例報告が主体である。MS合併妊娠の周産期におけるDMFおよびNTZはいずれも禁忌にはなっていないが、安全性に関しては今後も注意深いモニタリングが必要であり、今回の我々のMS合併妊娠症例においても母子ともに重篤が有害事象は認められなかった。また4例の妊娠前、妊娠中、出産後の末梢血リンパ球サブセットを検討したところ、妊娠中はTh2シフトになる。NTZにおいてCD4とCD8のTh1/Th2は妊娠前と比較し妊娠第2三半期以降低下し、出産後徐々に妊娠前の値に戻ることを確認し、妊娠中のTh2シフトが確認できた。NTZの授乳に関して、本邦、米国、欧州の添付文書やガイドラインでは若干記載が異なり統一化が望まれる。MS合併妊産婦のDMD投与に際し、患者の意思決定の共有と支援は必須であるが、本邦におけるより安全で最適なDMDを選択するためには、海外ではなく、本邦のMS合併妊娠のレジストリが求められる。

E. 結論

MS合併妊娠におけるフマル酸ジメチルとナタリズマブの自験例では、母子ともに有害事象なく、児の発育・発達も正常であった。MS妊婦へのDMFおよびNTZ、DMF授乳は有益性投与ではあるが、安全性に関しては今後も注意深いモニタリングが必要である。

NTZ治療中の患者における授乳については、海外のガイドラインと本邦の添付文書の投与中止に関する記載が異なり改善が望まれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 清水優子。妊娠と脱髄疾患およびその類似疾患。BRAIN and NERVE 75(9):1005-1014, 2023

2) 清水優子。重症筋無力症 update 妊娠と出産 CLINICAL NEUROSCIENCE 41 (11):1500-1502、2023

3) 清水優子。産前産後の慢性疾患のケアーてんかん、免疫性神経疾患を中心に。日本医師会雑誌 152 (6) : 631-636、2023

4) 清水優子。特集1 神経免疫疾患一病態から最新治療まで 視神経脊髄炎関連疾患の治療。脳神経内科100 (1) : 2024

5) Kondo A, Ikeguchi R, Kitagawa K, Shimizu Y. Disease activity and progression Disability in Multiple Sclerosis Patients Aged Over 50 With or Without Disease-Modifying Drug Treatment: A Retrospective Cohort Study. Cureus 15(12):e49927、2023

2. 学会発表

1) 清水優子。多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害：妊娠出産のマネジメント、第61回日本神経眼科学会総会 2023年12月2日。東京

2) 清水優子。MS・NMOSD診療ガイドライン2023活用のポイント～NMOSDの側面から～、第167回日本神経学会東海北陸地方会 2023年11月18日。福井

3) 清水優子。MS ライフイベントに合わせた治療戦略、第41回日本神経治療学会学術大会 2023年11月4日。東京

4) 清水優子。多発性硬化症-生物学的製剤の妊産婦への使いかた-第35回日本神経免疫学会学術集会 2023年9月13日。東京

5) 清水優子。多発性硬化症 妊娠・出産のマネジメント、第63回日本先天異常学会総会 2023年7月30日つくば市

6) 清水優子。母性内科を学ぼう！プレコンセプション～出産後マネジメント、第63回日本神経学会学術総会 2023年6月3日。千葉

7) 清水優子。MS診療ガイドライン改訂のポイント～プレコンセプションケアと妊娠、日本神経学会第127回近畿地方会 2024年3月3日。大阪

G. 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

Table 1. Summary of the characteristics of multiple sclerosis patients with pregnancy

	Case 1	Case 2*	Case 3	Case 4
Age of diagnosis (year)	17	25	25	27
Age at delivery (year)	30	31, 33	32	35
Relapse before first year of pregnancy	0	0, 0	0	0
Type of DMD	IFN β , DMF	IFN β , DMF	IFN β , NTZ	FTY, DMF, NTZ
Discontinuation after conception (week)	5	6, 6	25	30
Delivery (week)	39	40, 39	39	39
Breastfeeding	mixed	mixed, mixed	none	none
Resuming DMD after delivery (week)	1	1, 1	1	2
Newborn weight (g)	2942	3455, 3413	2582	3014
Congenital anomaly	none	none, none	none	none
Hemorrhagic abnormality	none	none, none	none	none
Radiographic relapse after delivery	0	1, 0	0	0
Clinical relapse after delivery	0	0, 0	0	0

Abbreviations: DMD, disease modifying drug; IFN β , interferon- β ; DMF, dimethyl fumarate; NTZ, natalizumab; FTY, fingolimod.

* The patient carried two babies in case 2.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
神経免疫疾患領域における難病の医療水準と患者の QOL 向上に資する研究
分担研究報告書

（課題名）NMO 疾患レジストリ構築および MS 病勢バイオマーカー開発

研究分担者 国際医療福祉大学大学院医学研究科 脳神経内科学 教授 竹内 英之
共同研究者 横浜市立大学医学部 神経内科学・脳卒中医学 助教 高橋 慶太

研究要旨

本邦のNMOSDおよびMOGADについて、品質・公共性・持続可能性の高いリアルワールドデータの集積によるリアルワールドエビデンスの創出を図るため、疾患レジストリの構築に着手し、2023年12月より患者登録を開始した。また、MSの病勢バイオマーカーとして、内因性Nogo受容体阻害分子lateral olfactory tract usher substance (LOTUS)の髄液中濃度低下を見出し、ELISA測定系の構築を行い、検証中である。

A. 研究目的

本邦のNMOSDおよびMOGADについて、品質・公共性・持続可能性の高いリアルワールドデータの集積によるリアルワールドエビデンスの創出を図るため、疾患レジストリを構築する。また、MSの病勢バイオマーカーとしてのLOTUS髄液濃度の測定系としてELISAを構築・検証する。

B. 研究方法

本研究班および日本神経免疫学会が中心となり、業務委託先として千葉大学で立ち上げた一般社団法人kizunaにて事務局作業・レジストリ支援を行う。さらに、日本医療研究開発機構事業である難病プラットフォームとの連携体制の下、データベースおよび生体試料バイオバンク構築を進める。レジストリデータの帰属は日本神経免疫学会とする。レジストリを用いた研究およびデータ利用についても一般社団法人kizunaを介して行う。また、新たに開発したELISAで髄液LOTUS濃度の定量測定を行い、従来用いている全自動キャピラリー式タンパク泳動法での測定結果用いて検証を行った。

（倫理面への配慮）

国際医療福祉大学および横浜市立大学の倫理委員会の承認のもとで研究を遂行した。

C. 研究結果

上記体制を整備し、NMOSDおよびMOGADの症例レジストリを構築し、2023年12月より、東北医科薬科大学、国際医療福祉大学、横浜市立大学、千葉大学、九州大学、埼玉医科大学総合医療センター、和歌山県立医科大学、奈良県立医

科大学、岐阜大学、NHO北海道医療センターの10機関11病院で症例登録を開始した。

また、新たに開発したELISAを用いた髄液LOTUS濃度測定は、従来の全自動キャピラリー式タンパク泳動法による測定と同等であることが検証された。

D. 考察

NMOSD/MOGAD疾患レジストリの登録数拡大のためには、さらなる参加施設数拡大が必要であり、学会等を通じた参加促進が望まれる。また、病勢バイオマーカー測定の非侵襲性および簡便さからは髄液よりも血液を用いることが望まれるため、今後検討を進める必要がある。

E. 結論

NMOSD および MOGAD の症例レジストリの構築に着手した。本邦における NMOSD および MOGAD のリアルワールドデータ収集とその利用による臨床研究・新規治療開発・個別化治療の促進が期待される。

また、髄液 LOTUS 濃度測定系として ELISA を構築し、その実用性が示された。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表
なし

G. 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
神経免疫疾患領域における難病の医療水準と患者の QOL 向上に資する研究
分担研究報告書

（課題名）視神経脊髄炎スペクトラム障害に対する新規治療薬の有効性と安全性について（RIN-G 試験）

研究分担者	田原 将行	国立病院機構宇多野病院臨床研究部医長
共同研究者	大江田 知子	国立病院機構宇多野病院臨床研究部長
	澤田 秀幸	国立病院機構宇多野病院副院長
	桐山 敬生	奈良県立医科大学脳神経内科講師

研究要旨

視神経脊髄炎スペクトラム障害（NMOSD）の治療薬の開発は目覚ましく、我々も医師主導治験（RIN-1試験）の結果に基づき、世界で4番目の承認薬として、リツキシマブ（RTX）の承認（2022年6月20日）を取得した。RIN-1試験終了後は、RTXのオープン継続試験（RIN-2試験）が行われたが、2019年3月末で試験は終了した。その後、新規治療薬3製剤（エクリズマブ、サトラリズマブ、イネビリズマブ）へ切り替えが行われたことから、その後の治療経過（有効性と安全性）について検討した。また、RTX治療が免疫グロブリンに与える影響と他の新規生物製剤切り替えによる変化についても検討した。

対象者となるNMOSD患者は21名（女性20名、男性1名）で、RIN-2試験参終了時の平均年齢 53 ± 16 年、EDSS 3.9 ± 2.4 、QOSI 9.6 ± 7.6 であった。リツキシマブは、中央値で4クール（範囲：2- 7）反復投与され、RIN-2試験終了後に新規治療薬が15名に導入されていた。導入薬剤は、エクリズマブ（E）3名、サトラリズマブ（S）10名、イネビリズマブ（I）1名、リツキシマブ（R）1名であった。その後に、治療薬間の切り替えが8名に行われ、EからSが2名、SからIが3名、SからRが3名であった。平均治療期間（人年）は、E群3.84、S群20.4、I群4.09、R群2.10であったが、いずれの薬剤でも再発を生じた症例はなく、有効性は維持されていた。安全性に関しては、E、S治療中、同一患者が呼吸器感染による入院、S治療中に带状疱疹（1名）、COVID-19感染（1名）、I治療中にCOVID-19感染（3名（うち1名は入院加療））があった。RIN-2試験期間中の免疫グロブリン値（IgG、IgA、IgM）は、有意な低下がなかった。RIN-2試験終了後、サトラリズマブへの切り替え例（9名）において、単剤治療患者ではIgGの有意な上昇がみられる一方、ステロイドや免疫抑制剤併用者では有意に低下していた。

NMOSDの治療選択肢は増え、いずれも高い有効性が期待できるが、長期治療のためには、各種薬剤の特徴を考慮し、切り替えを含めた治療戦略も必要と思われる。

A. 研究目的

視神経脊髄炎スペクトラム障害（NMOSD）の治療薬は、2023年11月時点で、5製剤となっている。我々の医師主導治験（RIN-1試験）の結果に基づき承認されたリツキシマブはユプリズナと同様にB細胞枯渇療法であり、補体C5やサイトカインIL-6のみを狙ったエクリズマブ／ラブリズマブやサトラリズマブと異なり、抗体産生に直接影響を及ぼす可能性から、長期使用時には免疫グロブリン値への注意が必要である。RIN-1試験参加者は、リツキシマブ治療を継続（RIN-2試験）し、試験終了（2019年3月末）以降、通常診療下で、順次承認された新規治療薬による再発予防治療が行われた。今回、リツキシマブからこれらの新薬切り替えに伴う、有効性と安全性の変化についての検討を行なった。

B. 研究方法

対象は、RIN-1またはRIN-2試験参加者のうち、当院通院歴があるものとし、後方視的に解析した。観察期間は、2023年3月31日までとした。RIN-2試験期間の免疫グロブリン（IgG、IgA、IgM）の評価は、保存血清を用いて測定（エスアールエル株式会社）した。

（倫理面への配慮）

個人情報保護の観点から、宇多野病院生命倫理委員会で審議が実施され、2021年11月24日承認（承認番号：UTA-03-05-1）後に研究を行った。

C. 研究結果

当院でRIN-1試験またはRIN-2試験に参加した者は21名（女性20名、男性1名）で、RIN-2試験参終了時の平均年齢 53 ± 16 年、EDSS 3.9 ± 2.4 、QOSI 9.6 ± 7.6 であった。リツキシマブは、中央値で4クール（範囲：2- 7）反復投与され、RIN-2試験

終了後に新規治療薬が15名に導入されていた。導入薬剤は、エクリズマブ（E）3名、サトラリズマブ（S）10名、イネビリズマブ（I）1名、リツキシマブ（R）1名であった。その後、治療薬間の切り替えが8名に行われ、EからSが2名、SからIが3名、SからRが3名であった。平均治療期間（人年）は、E群3.84、S群20.4、I群4.09、R群2.10であったが、いずれの薬剤でも再発を生じた症例はなく、有効性は維持されていた。安全性に関しては、E、S治療中、同一患者が呼吸器感染による入院、S治療中に帯状疱疹（1名）、COVID-19感染（1名）、I治療中にCOVID-19感染（3名（うち1名は入院加療））があった。RIN-2試験期間中の免疫グロブリン値（IgG、IgA、IgM）は、有意な低下がなかった。RIN-2試験終了後、サトラリズマブへの切り替え例（9名）において、単剤治療患者ではIgGの有意な上昇がみられる一方、ステロイドや免疫抑制剤併用者では有意に低下していた。

D. 考察

リツキシマブから新しい生物学的製剤への切り替えを行なったが、各種薬剤において再発がみられることはなく、有効性は維持されていた。

安全性に関しては、エクリズマブ治療中に呼吸器感染症、サトラリズマブ治療中に呼吸器感染症、および帯状疱疹の合併が確認されたが、いずれも軽快している。

治療継続の点では、各種薬剤間での切り替えを含めた長期戦略方法を見つけることが大事と思われる。

E. 結論

リツキシマブから他の生物学的製剤への切り替えが行われたが、いずれの治療薬においても、

リツキシマブと同様に、再発は生じなかった。安全性に関しては、帯状疱疹や感染症の合併が認められており、引き続き注意が必要である。リツキシマブからサトラリズマブへの切り替えでは、単剤治療により免疫グロブリン値の回復が期待できる可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 投稿準備中

2. 学会発表

1) 田原将行、大江田知子、澤田秀幸.

NMOSD新規治療薬の切り替えによる有効性および免疫グロブリン産生能に与える影響（RIN-G試験）.

第35回日本神経免疫学会学術集会.

2023年9月13日. 東京.

2) 田原将行、大江田知子、山本兼司、澤田秀幸.

NMOSD新規治療薬の切り替えによる有効性および免疫グロブリン産生能に与える影響（RIN-G試験）.

第76回国立病院総合医学会.

2023年10月21日. 広島市.

G. 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
神経免疫疾患領域における難病の医療水準と患者の QOL 向上に資する研究
分担研究報告書

（課題名）神経免疫疾患領域における難病の医療水準と患者の QOL 向上に資する研究

研究分担者 中島 一郎 東北医科薬科大学医学部脳神経内科学教授

研究要旨

多発性硬化症、視神経脊髄炎、アトピー性脊髄炎の新たな診断基準の作成のために、臨床データの集積を行った。

A. 研究目的

多発性硬化症、視神経脊髄炎、アトピー性脊髄炎や MOG（ミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白）抗体関連疾患などの中枢神経炎症性脱髄疾患は病態の解析やバイオマーカーの発見等により都度診断基準を更新する必要がある。バイオマーカーとして、今年度は主に核磁気共鳴画像（MRI）の解析を行った。

B. 研究方法

高感度かつ高特異度に血清自己抗体を測定できる cell-based assay 法を用いてアクアポリン 4 抗体や MOG 抗体をスクリーニングし、陽性症例を蓄積して臨床的な解析を行った。MRI を用いて脳容積の解析を行い、多発性硬化症における脳萎縮と高次脳機能障害の関連について解析し、疾患予後と結び付けた重症度分類を試みた。

（倫理面への配慮）

自己抗体の測定のために、採血が必要となるが、診療上必要な採血時に採取するようにした。MRI は通常診療（保険診療）で実施されたものを解析した。いずれも倫理委員会に諮り承認を得た。

C. 研究結果

MRI を用いた解析により、多発性硬化症の脳萎縮の進行に、病初期における脳梁および視床の容積の変化が強く関与していることを見出した。脈絡叢の拡大が病変の容積や白質の萎縮の程度と関連することを見出した。基底核の萎縮と高次脳機能障害に関連があることを見出した。視

神経脊髄炎において、シェーグレン症候群との関連や末梢血白血球の分画との関連を報告した。

D. 考察

多発性硬化症の予後予測因子に MRI における脳萎縮が重要であることが確認された。多発性硬化症の脳萎縮の分布は特徴的であり、高次脳機能障害との関連も明らかである。高次脳機能障害は患者 QOL を妨げる大きな要因となっており、早期にリスクを把握することで長期予後の改善に繋がると考えられる。

E. 結論

多発性硬化症の予後予測に脳 MRI の局所容積の計測が有用である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Fujimori J, Nakashima I. Early-stage volume losses in the corpus callosum and thalamus predict the progression of brain atrophy in patients with multiple sclerosis. J Neuroimmunol 387:578280, 2024.
- 2) Akaishi T, Fujimori J, Nakashima I. Enlarged choroid plexus in multiple sclerosis is associated with increased lesion load and atrophy in white matter but not gray matter atrophy. Mult Scler Relat Disord 82:105424, 2024.
- 3) Akaishi T, Fujimori J, Nakashima I. Basal Ganglia Atrophy and Impaired Cognitive Processing Speed in Multiple Sclerosis.

Cureus 16:e52603, 2024.

4) Nakamura M, Ogawa R, Fujimori J, Uzawa A, Sato Y, Nagashima K, Kuriyama N, Kuwabara S, Nakashima I. Epidemiological and clinical characteristics of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease in a nationwide survey. *Mult Scler* 29:530-539, 2023.

5) Akaishi T, Takahashi T, Misu T, Fujihara K, Nakashima I, Aoki M. Time-Dependent Analysis of Sicca Symptoms and Anti-Ro/SSA and Anti-La/SSB Antibodies in Patients with AQP4-IgG-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Tohoku J Exp Med* 260:215-221, 2023.

6) Akaishi T, Misu T, Fujihara K, Nakaya K, Nakaya N, Nakamura T, Kogure M, Hatanaka R, Itabashi F, Kanno I, Kaneko K, Takahashi T, Fujimori J, Takai Y, Nishiyama S, Ishii T, Aoki M, Nakashima I, Hozawa A. White blood cell count profiles in anti-aquaporin-4

antibody seropositive neuromyelitis optica spectrum disorder and anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. *Sci Rep* 13:6481, 2023.

2. 学会発表

1) 藤盛寿一, 中島一郎. 多発性硬化症における高度および軽度脳萎縮率群の比較検討. 第64回日本神経学会学術大会. 2023年5月31日～6月3日. 千葉市

G. 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
神経免疫疾患領域における難病の医療水準と患者の QOL 向上に資する研究
分担研究報告書

（課題名）多発性硬化症（MS）・NMOSD の病態の解明および診断に役立つバイオマーカーの確立

研究分担者 中辻裕司¹
共同研究者 奥野龍禎²、甲田亨²、木下允²、中根俊成¹、山本真守¹、渋谷涼子¹

1. 富山大学学術研究部医学系脳神経内科、2. 大阪大学大学院医学系研究科神経内科

研究要旨

これまで我々は多発性硬化症(MS)患者に対して酢酸PETを施行し、MS患者脳において酢酸代謝が著明に亢進している、つまりアストロサイトの代謝活性が亢進していることを報告してきた。今回は、アストロサイト障害が想定されている視神経脊髄炎（NMOSD）患者脳で酢酸PETを施行しアストロサイト障害を反映した指標となるかを検証した。その結果脳病巣を伴うNMOSD患者脳ではアストロサイトの代謝が低下しており、逆に脳病巣を伴わないNMOSD患者脳ではアストロサイト活性が増加していることが明らかとなった。

A. 研究目的

視神経脊髄炎（NMOSD）は抗アクアポリン（AQP）4 抗体の発見により多発性硬化症（MS）と区別されるようになった。オリゴデンドロサイトの障害が主である MS に対し、NMOSD では抗 AQP 4 抗体によるアストロサイト障害が主と考えられている。我々はこれまで酢酸が中枢神経系でアストロサイト特異的に代謝されることに注目し、多発性硬化症(MS)患者に対して酢酸 PET を用いて、MS 脳での酢酸代謝の著明な亢進を見出している。今回、我々は NMOSD に対して酢酸 PET を用いて生体脳におけるアストロサイトの代謝活性の評価を行い、同時に高次脳機能との相関を検証することを目的とした。

B. 研究方法

対象はMRIで確認できた頭蓋内病変を有する抗AQP4抗体陽性NMOSD患者15例（大脳病変あり10例、大脳病変なし5例）、および健常者5例で、11-C酢酸PET及び頭部MRI撮影を行った。臨床的評価として再発やFunctional system (FS)・EDSSに加えて高次脳機能評価として Rao ' s Brief Repeatable battery of neuropsychological test (BRBN) を実施した。

（倫理面への配慮）

本臨床研究は大阪大学附属病院および富山大学附属病院の臨床研究倫理審査委員会の承認を受けており、登録者からは書面で同意書を取得している。

C. 研究結果

MSと異なり大脳病変のあるNMOSDでは健常者と比べ灰白質の酢酸代謝の低下を認め、アストロサイトの活性の低下が示唆された。一方、大脳病変のないNMOSDでは白質の酢酸代謝の亢進を認め、アストロサイトの活性化が示唆された。また、酢酸代謝とFSの精神機能と高次脳機能の一部に相関を認め、アストロサイトの代謝活性が高次脳機能に関与することが示唆された。

D. 考察

抗AQP4抗体の脳内の標的であるアストロサイトが障害されMRI画像上病巣として認められる患者脳ではアストロサイトの代謝活性は低下しており、画像で病巣が認められない

レベルではむしろアストロサイトの活性化が起こっていることが推測される。

E. 結論

11C-酢酸 PET は中枢神経系におけるアストロサイトイメージングの有用なツールとなる可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

Kato H, Okuno T, Isohashi K, Koda T, Shimizu M, Mochizuki H, Nakatsuji Y, Hatazawa J. Astrocyte metabolism in multiple sclerosis investigated by 1-C-11 acetate PET. J Cereb Blood Flow Metab. 2021, 41(2):369-379.

2. 学会発表

1) 発表者氏名. 発表タイトル. 学会名. 開催年月日.開催場所

甲田 亨、奥野龍禎、加藤弘樹、木下允、白石直之、杉山靖子、木原圭吾、望月秀樹、中辻裕司. NMOSDにおける 11C-酢酸PETを用いたアストロサイトイメージング. 第34回日本神経免疫学会学術集会、2022.10.20. 長崎.

渋谷涼子、山本真守、小西宏史、石黒幸治、温井孝昌、服部憲明、中辻裕司. 多発性硬化症患者における認知機能障害、疲労、抑うつと脳萎縮の関連について. 第64回日本神経学会学術大会、2023.6.1. 千葉.

山本真守、奥野龍禎、Ratna Dini Haryuni、朴今蘭、清水幹人、温井孝昌、甲田亨、木下允、宮本勝一、林智宏、道具伸浩、中根俊成、中辻裕司. 重症NMOSD患者における髄液 dsDNAの検討. 第35回日本神経免疫学会学術集会. 2023.9.13. 東京.

G. 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
神経免疫疾患領域における難病の医療水準と患者の QOL 向上に資する研究
分担研究報告書

（課題名）多発性硬化症患者におけるフマル酸ジメチル (DMF) 投与での活動指標の検討

研究分担者 中西恵美 金沢医科大学 脳神経内科

共同研究者 森健太郎、内田信彰、藤田充世、濱口毅、松井真、朝比奈正人

研究要旨

多発性硬化症 (MS) の適切な疾患修飾薬 (DMD: Disease Modifying Drug) 導入継続による疾患活動性コントロールは、脳実質の慢性炎症、細胞障害の観点から重要であり、CD4+CD29+T細胞はMSの病態において、細胞障害性分子による直接的な髄鞘破壊に関与することも指摘されている。⁽³⁾ 本研究ではDMD投与下における末梢血内のCD4+CD29+T細胞に着目し、DMFによるMSの疾患活動性の抑制がCD4+CD29+T細胞の機能特性と関連するのか、細胞障害性分子の発現解析により検討した。MS患者に対するDMF導入は、末梢血中のCD4+CD29+T細胞の量的変化のみならず、細胞障害性因子の発現低下という質的変化併存の可能性が確認された。

A. 研究目的

多発性硬化症 (MS) 患者のDMD選択肢は年々増え、適切なDMDの導入継続による疾患活動性コントロールに加え、脳実質の慢性炎症、細胞障害の観点からも治療を行う事が重要である。再発寛解型MS (RRMS) への有効なDMDであるDMFは、酸化ストレスに対するNrf2-Keap1抗酸化経路に作用し、MSの病勢をコントロールすると考えられているが、病態に関与する免疫細胞の作用機序は不明な点が多い。

CD4+CD29+ T細胞はB細胞の抗体産生を誘導する機能を有するhelper inducer T細胞として同定され、またRRMSにおいて著明に増加するCD4+T細胞のサブセットである^{(1) (2)}。

我々はこれまでに疾患活動性安定時にDMFへ切替導入したMS患者の末梢血において、CD4+CD29+T細胞が有意に減少することを見出した。また、中枢神経内浸潤したCD4+CD29+T細胞のCD29を阻害するとTh17介在性の髄鞘破壊が軽減することが報告され、CD4+CD29+T細胞はMSの病態において、細胞障害性分子による直接的な髄鞘破壊に関与する側面が指摘されている。⁽³⁾ 本研究ではDMT投与下における末梢血内のCD4+CD29+T細胞に着目し、DMFによるMSの疾患活動性の抑制が、CD4+CD29+T細胞の機能特性と関連するのか、細胞障害性分子の発現解析により検討した。

B. 研究方法

MSの再発寛解型患者で、DMF導入前と導入後半年以内の末梢血をフローサイトメトリーで解

析し、比較検討した。導入前対象はMS患者4名（女性3名、男性1名）、平均年齢36歳、導入前平均EDSS2、導入後採血時は平均EDSS2であった。末梢血採血を施行、リンパ球を含む単核球を分離しフローサイトメトリーでCD4+CD29+T細胞とCD3-CD16+CD56+NK細胞を評価した。

また末梢血内CD4+CD29+T細胞の細胞障害性分子の発現解析を、DMF内服中RRMS患者4名（女性3名、男性1名。平均年齢46.5歳、平均EDSS1.75。DMF切り替えまでの平均疾患経過年数9.75年）と、健常人対照4名（女性3名、男性1名、平均年齢44.75歳）で施行した。末梢血よりリンパ球を含む単核球を分離し、PerCP-Cy5.5標識抗CD4抗体 (SK3, 341654, BD) 及びAPC標識抗CD29抗体 (MAR4, 559883, BD) と氷上反応させた。残存赤血球をLysingバッファー (BD PharmTM Lyse, BD) により除去、PBS (-) で洗浄、FACSバッファー (25mM HEPES, pH7.0, 5mM EDTA, 2%FBS, 1xPBS) に懸濁した。CD4+CD29+T細胞及びCD4+CD29-T細胞はセルソーター (SH800, SONY) を用いて各検体より 4×10^5 個分離回収した。回収した細胞より Total RNA を抽出 (NucleoSpin RNA XS, MACHEREY-NAGEL) し、Oligo (dT)₁₂₋₁₈ プライマーを用いた逆転写反応により一本鎖cDNAを合成した。合成cDNAを鋳型とし、各標的遺伝子特異的プライマーを用い定量PCRを行い、各検体の標的遺伝子発現を定量解析した。PCR反応はPower Track SYBRTM Green PCR Master Mix (Applied Biosystems) を用い、各検体発現量

定量はQuantStudio3 Real Time PCR System (Applied Biosystems)を用いた。

(倫理面への配慮)

後方視的に連結可能匿名データを解析を行う本研究は、施設承認を得て施行した。

C. 研究結果

DMF 導入後に末梢血における CD4+CD29+T 細胞数の低下と CD3-CD16+CD56+NK 細胞数の上昇を確認し、DMF 内服中 MS 患者由来の末梢血 CD4+CD29+T 細胞では健常人由来の CD4+CD29+T 細胞と比し GranzymeA (GZMA)、GranzymeB (GZMB)、GranzymeH (GZMH)、Perforin-1 (PER1) など細胞障害性分子発現が減少する傾向を認めた。また CD4+CD29+ T 細胞においてストレス応答因子 NF-E-related factor2 (Nrf2) は発現増加し、Nrf2 の標的因子で抗酸化ストレス応答因子 Heme oxygenase-1 (HO-1) 発現亢進も確認した。(図 1)

D. 考察

GZMAとGZMBは細胞障害性T細胞に高発現し、各異なる機序でアポトーシスを誘導する。希少GZMの一つであるGZMHは、NK細胞へ高発現し活性化してないCD4+T細胞やCD8+T細胞での発現は低い。PER1はCTL、NK細胞などすべての細胞障害性細胞に発現、発現はT細胞活性化と関連があるとされる。Nrf2は、酸化ストレス防御機構の中心的役割をにない、破綻により酸化ストレス感受性亢進や炎症免疫応答異常が惹起されるとされる。RRMS患者に有効なDMTの1つであるDMFは、フリーラジカル産生による細胞障害に関連する核内因子Nrf-2抗酸化経路の活性に関連し、病勢をコントロール・改善すると考えられているが、CD4+CD29+T細胞、NK細胞上昇同様にNrf2発現増加、Nrf2の標的因子で抗酸化ストレス応答因子Heme oxygenase-1 (HO-1) 発現亢進を確認、同細胞における細胞障害性因子の発現低下という質的变化併存の可能性が示された。このことは、中枢神経内浸潤したTh17細胞が、長期間オリゴデンドロサイトとコンタクトし、グルタミン酸放出誘導で髄鞘形成に障害を与え、表面に高発現するCD29を阻害するとTh17介在性での破壊が軽減される、との報告⁽³⁾を支持する結果である。CD4+CD29+T細胞が、MS患者にお

けるCNS内の内在的慢性活動性変化の病態形成の一翼を担う可能性があり、病勢惹起時期同様に長期全経過での関与の特質から“QOL向上に繋がるバイオマーカー”になりうる可能性がある。外来診察時の追跡頭部MRIと共にモニタリングする事で、適正なDMD調整等患者QOL向上に寄与する可能性があると思われる。

E. 結論

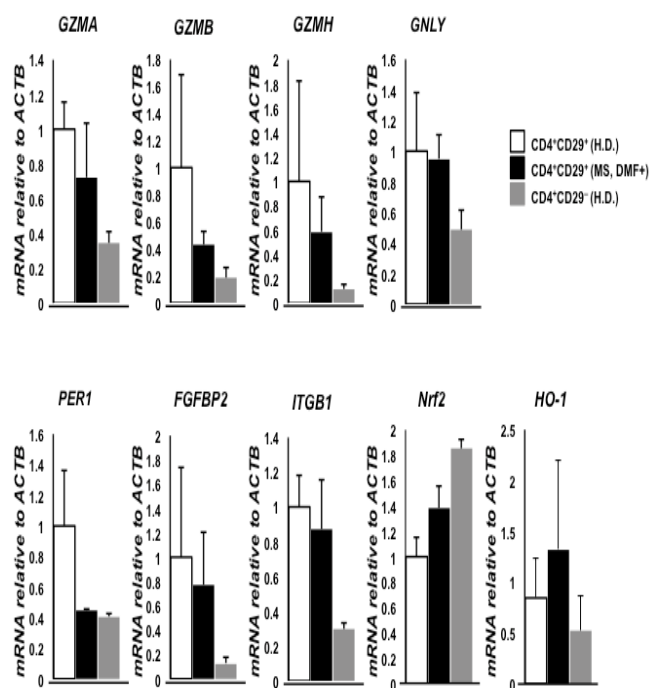
MS 患者に対する DMF 導入は、末梢中の CD4+CD29+T 細胞の量的変化のみならず、細胞における細胞障害性因子の発現低下という質的变化併存の可能性が想定された。外来診察時の追跡頭部 MRI と共にモニタリングする事で、適正な DMD 調整など患者 QOL 向上に寄与する可能性があると思われる。

F. 研究発表

1. 論文発表 無し
2. 学会発表 無し

G. 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



(図 1)

参考文献)

- 1) Morimoto, C. et al J Immunol, 134, 1985,
- 2) Gambi D. et al. J Neuroimmunol 33, 1991
- 3) Larochelle C et al, PNAS 118, 2021

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
神経免疫疾患領域における難病の医療水準と患者の QOL 向上に資する研究
分担研究報告書

（課題名）多発性硬化症に対する髄鞘特異的イメージングによる個別化医療の検討

研究分担者 中原 仁 慶應義塾大学医学部内科学（神経）教授

研究要旨

多発性硬化症（multiple sclerosis; MS）においては、その診断および治療経過観察にMRI検査が頻用されているが、現行のMRI撮像法は髄鞘特異性を欠き、しかるにMRI所見と臨床的重症度の乖離

（clinico-radiological paradox）がしばしば生じることが知られており、このことが個別化医療にMRIを用いる上での課題として認識されていた。本研究では髄鞘特異的イメージングであるq-Space Myelin Map（qMM法）を用いて、この課題を克服することを目指している。本研究期間に行った検討では、MS患者における病変部以外の白質（いわゆるnormal-appearing white matter; NAWM）のqMMによって算出された、当該部位の「髄鞘量」を示すNLD（normalized leptokurtic diffusion）値が、患者の身体障害や高次脳機能障害と相関することを見出した。すなわちNAWMのNLD値が個別化医療に向けたMRIバイオマーカーとなり得ることを示している。

A. 研究目的

現時点でMSには根治的治療法が存在せず、しかるに本邦ではこれまでに八種類承認されている病態修飾薬を使いこなし、患者の長期予後を改善させる努力が続けられている。他方、MSは病理病態にダイバシティがあるため、選択した病態修飾薬が最適か否かを慎重に見定める個別化医療を実践する必要がある。本研究では髄鞘特異的イメージングであるqMMがこの用途で用いることが可能か検証した。

B. 研究方法

2012年1月から2022年12月までに慶應義塾大学病院を受診したMS患者のうち、文書による説明に対して同意が得られた患者101名について、撮影されたqMM及び臨床データの解析と検討を行った。

本研究期間においては、特にNAWMの白質に焦点を当てて、そのNLD値と、身体障害度（EDSS; expanded disability status scale）及び高次脳機能障害度（PST; processing speed test）の値における相関を解析した。

（倫理面への配慮）

本研究は慶應義塾大学医学部・病院の倫理委員会の受審（審査番号20110364）を経て、適切な文書による説明、および文書による同意取得を経て、実施された。

C. 研究結果

NAWM全体のNLD値が低いほど、EDSS値及びPST値は高くなる相関が確認された（ $p<0.0001$ ）。さらに脳梁のみのNLD値でもこの相関は維持されていた（ $p<0.0001$ ）。いずれのNLD値も進行型MSでは、再発寛解型MSよりも有意に低下していた。

D. 考察

MSは炎症性脱髄を主体とする病態であり、MRIで描出されるT2病変（いわゆる「脱髄病変」と呼称されているもの）にその注目が集まりがちである。しかしながら今回の結果は、一見正常に見える、NAWMにおいても、MSの病理は及んでいることが示された。すなわちT2病変はMS病態の「氷山の一角」に過ぎず、しかるにNAWMのNLD値を測ることで、中枢神経系全体におけるMS病理を推し量ることができるものと考えられる。

E. 結論

NAWMのNLD値はMSの進行に相関して低下する可能性が示唆された。この結果は脳梁に限っても相関が確認され、脳梁のNLD値はMSにおける個別化医療を展開する上で、重要なMRIバイオマーカーになる可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Motegi H, Kufukihara K, Kitagawa S, Sekiguchi K, Hata J, Fujiwara H, Jinzaki M, Okano H, Nakamura M, Iguchi Y, Nakahara J. Non-lesional white matter changes depicted by q-space diffusional MRI correlate with clinical disabilities in multiple sclerosis. J Neurol Sci. 456:122851, 2024.

2. 学会発表

1) Motegi H, Kufukihara K, Sekiguchi K, Kitagawa S, Hata J, Fujiwara H, Jinzaki M, Okano H, Nakamura M, Nakahara J. Myelin density in normal-appearing white matter in measurements by q-space diffusional MRI correlates with

clinical disability in multiple sclerosis.

AAN2023. April 22-27, 2023. Boston, U.S.A.

2) Motegi H, Kitagawa S, Kufukihara K, Sekiguchi K, Hata J, Fujiwara H, Jinzaki M, Okano H, Nakamura M, Iguchi Y, Nakahara J. Myelin abnormalities in normal-appearing white matter depicted by q-space diffusional MRI correlate with clinical disabilities in multiple sclerosis. MS Milan 2023. October 11-13, 2023. Milan, Italy.

G. 知的財産権の出願・登録状況
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
神経免疫疾患領域における難病の医療水準と患者の QOL 向上に資する研究
分担研究報告書

- （課題名）① 多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害診療ガイドライン改訂
② 多発性硬化症患者の神経障害を評価するスマートフォン・アプリケーション
の予備的研究
③ 全身型重症筋無力症の嚥下摂食障害、構音発声障害の検討

研究分担者 新野 正明（北海道医療センター）

共同研究者

- ① 荒木 学（河北総合病院），大橋 高志（鎌ヶ谷総合病院），岡本 智子（国立精神・神経医療研究センター病院），荻野 美恵子（国際医療福祉大学市川病院），奥野 龍禎（大阪大学），越智 博文（愛媛大学），河内 泉（新潟大学），清水 優子（東京女子医科大学），高橋 和也（医王病院），竹内 英之（国際医療福祉大学），田原 将行（宇多野病院），千原 典夫（神戸大学），中島 一郎（東北医科薬科大学），深浦 彦彰（埼玉医科大学総合医療センター），三須 建郎（東北大学），宮崎 雄生（北海道医療センター），宮本 勝一（和歌山県立医科大学），森 雅裕（千葉大学），磯部 紀子（九州大学）
② 宮崎 雄生 高橋 恵里，佐藤 智香，長沼 亮滋，網野 格，秋本 幸子，南 尚哉（北海道医療センター）
③ 南 尚哉，葛木 由希，小西 博文，齋藤 綾，松尾 雄一郎（北海道医療センター）

研究要旨

- ① 多発性硬化症（multiple sclerosis：MS）・視神経脊髄炎（Neuromyelitis Optica：NMO）ガイドライン2017が発刊された後，MSや視神経脊髄炎スペクトラム障害（NMO spectrum disorder：NMOSD）の診療環境は大きく変化した．最新のデータを元に，ガイドライン委員，強力研究者，さらには患者とともに「多発性硬化症・視神経脊髄炎診療スペクトラム障害ガイドライン2023」を改訂した．
- ② MSの症状は多岐に及ぶため，日常臨床でそれら进行评估することは容易ではない．本研究では開発中のスマートフォン・アプリケーションを用いた検査で健常者とMS患者が弁別可能か検討した．9例のMS患者と年齢，性別を一致させた9例の健常者を対象とした．スマートフォンはiPhone14Plus[®]を用い，アプリケーションはXcodeにてプログラミングしApple社ResearchKitに用意されている4つのタスク（Paced Auditory Serial Addition Test, 9-Hole Peg, Gait and Balance, Contrast Acuity）を組み込んだ．結果，Paced Auditory Serial Addition Testの正解数，dyad数，反応時間，9-Hole Pegの左手遂行時間においてMS患者と健常者で有意な差が見られた．Gait and BalanceではMS患者と健常者が弁別可能であった．また，4つの検査から得られた合計268の指標を用いた部分的最小二乗判別分析により被検者をMSと判別する感度，特異度はそれぞれ100%，89%であった．
- ③ 重症筋無力症（MG）の摂食嚥下障害や発声発語障害の異常所見の頻度を言語聴覚士（ST）による評価を行った．構音発語障害はAMSDでの異常は鼻咽腔閉鎖機能，口腔構音機能で約60%に異常を認めた．舌圧の異常は単純測定で36.1%，反復測定検査で41.1%に異常を認めた．自覚症状がないにもかかわらず，検査で異常を呈することが多くみられ，反対に自覚症状があっても検査では異常が見られないことが多かった．STによる評価は有用であり，球症状の自覚の有無にかかわらず嚥下評価を行うべきと考えた．
-

A. 研究目的

- ① これまでのエビデンスをもとに、多発性硬化症（multiple sclerosis：MS）や視神経脊髄炎スペクトラム障害（NMO spectrum disorder：NMOSD）の診療ガイドラインを改訂すること。
- ② われわれが開発中のスマートフォン・アプリケーション（アプリ）を用いた検査により健常者とMS患者が弁別可能か評価すること。
- ③ 全身型重症筋無力症（MG）における摂食嚥下障害や発声発語障害の頻度を言語聴覚士（ST）による評価より明らかにすること。

B. 研究方法

- ① 本ガイドラインの改訂・作成は従来同様、根拠に基づく医療（evidence-based medicine：EBM）の考え方に従い、日本医療機能評価機構による『診療ガイドライン作成のマニュアル2020 ver3.0』に準拠して作成した（第2章および第3章）。アウトカムや推奨文やその推奨の強さ等の議論・決定においては、modified Delphi法を用い、いずれも、委員長を除く19名の委員の投票で決定した。今回の改訂に当たっては、計20名からなる委員（脳神経内科医）の他、4名のシステマティック・レビュー委員、MSやNMOSDに詳しい眼科や小児科の専門医、さらには、患者の方に参画した。
- ② 当院に通院中のMS患者の中でEDSSが3.0～6.0の9例を対象群とし、患者と年齢、性別を合わせた健常者9例を対照群とした。アプリはXcode（ver15.0.1）を用いてプログラミングし、Apple社が提供するResearchKitフレームワークに用意されているactive taskのうち4つ[Paced Auditory Serial Addition Test（PASAT）、9-Hole Peg、Gait and Balance、Contrast Acuity]を組み込んだ。作成したアプリを研究者が用意したスマートフォン（iPhone14Plus[®]、iOS 16.3）にインストールし、当院外来にて検査を行った。各taskを施行中にスマートフォンから得られたデータをMS患者と健常者間で比較した。
- ③ 対象は2019年4月～2023年3月までに当院に入院したMG患者延べ253名のうち、眼筋型MGと嚥下機能や口腔構音機能に影響のある神経疾患の合併例56例を除いた197例を対象とし、診療録より後方視的検討を行った。STにより、以下の項目について評価を行った。摂食嚥下評価は以下の3つのテストを実施した。①反復唾液のみテスト（Repetitive Saliva

Swallowing Test：RSST）、②改訂水のみテスト（Modified Water Swallowing Test；MWST）、③フードテスト（Food Test；FT）。また、発声発語器官評価として、標準ディサースリア検査（Assessment of Motor Speech for Dysarthria；AMSD）、舌圧測定は単純測定、反復測定の2つの方法で行った。

（倫理面への配慮）

- ① 特に倫理的配慮が必要な項目はなし。
- ② 本研究は当院倫理審査委員会の承認を受けており、対象者から文書による自発的同意を得た。
- ③ 本研究は当院倫理審査委員会の承認を受けた。研究の情報を公開することで研究対象者に拒否をする機会を与えた。

C. 研究結果

- ① 計13回のウェブ会議の他、ビジネスチャットツールやメールを用いて、軽微な文面の修正や意見交換を行った。本ガイドラインは以下の3章で構成した。第1章では各疾患の概要、診断基準の概説、中枢神経系炎症性脱髄疾患の診断、小児中枢神経系脱髄疾患の診断のアルゴリズムを提示し、後半は、各治療薬の概説、使用方法や注意点を記載した。さらに、日々の診療で活用できる情報として「医療経済学的側面及び社会資源の活用」を作成した。第2章のCQ、第3章のQ&Aの課題を検討するにあたって、まずは、臨床現場で重要と思われる課題を委員から挙げてもらった後、MS・NMOSD・MOGADの専門家でも意見が分かれると考えられる課題で、2つの条件（1. 複数の選択肢が存在し、益と害のバランスが不明瞭であるため方向性が定まっていない臨床上の課題である。2. その選択の違いが患者の重要なアウトカムに多大な影響を及ぼす可能性がある。）を満たすものを第2章で、それ以外の臨床課題、つまり、「専門家の意見がある程度一致しているもの」や「重要な臨床課題であるが、CQにできないもの」を第3章で扱うこととした。結果、第2章では、CQとして5つとりあげ、推奨等を決定した。第3章では、42のQ&Aを取り上げ、文献検索を行い、回答を作成した。第2章及び第3章の関連するCQ及びQ&Aをもとに、再発寛解型MS及びAQP4抗体陽性NMOSDにおける治療アルゴリズム及び

解説を、それぞれ第3章「2. MSの再発予防・進行抑制治療」, 「3. NMOSDの再発・予防治療」の後に掲示した。

- ② MS患者のEDSSは中央値4.5（範囲3.5～6.0）であった。PASATはMS患者で正解数、dyad数が優位に低く、反応時間が優位に長かった。9-Hole Pegでは左手の遂行時間がMS患者で優位に長かった。右手の遂行時間、左右の失敗数と移動距離は群間で差がなかった。Gait and Balanceで得られた歩行中の加速度データからmHelathToolsを用いて258の特徴量を抽出し主成分分析を行ったところ、MS患者と健常者が弁別可能であった。また、ここで得られた第二主成分はEDSSと有意に逆相関した。Contrast Acuityの結果に両群間で差は認めなかった。最後に4つのタスクで得られた合計268の変数を用いて部分的最小二乗判別分析を行った。2つの潜在変数でMSと健常者を判別するモデルを作成しleave one out交差検証を行った結果、MSと判断する感度、特異度はそれぞれ100%, 89%であった。
- ③ 嚥下の評価（図1）ではRSSTを実施できた117例中30例（25.6%）で異常を認めた。そのうち症状の自覚があるのは30例のうち6例（20.0%）に過ぎず、反対に自覚症状があるにもかかわらず検査で正常であるのは18例中12例（66.6%）と多く見られた。MWSTでは115例中5例（4.3%）に異常を認め、そのうち自覚症状があったのは5例中3例（60.0%）。症状の自覚を有するが、検査で正常を呈したのは27例中24例（88.9%）と極めて高率であった。FTでは109例中1例（0.9%）そのうち自覚のあるもの5例中2例（40.0）にとどまり、自覚症状があるが検査で正常を示したのは31例中30例（96.8%）と、自覚症状を有するが検査では正常を呈した例は極めて高率であった。構音発語障害について、呼吸機能、発声機能は異常を示したのは18.4%, 13.6%だったのに対し、鼻咽腔閉鎖機能では58.5%で、口腔構音機能の反復運動、筋力の項目では63.5%, 64.1%と異常を呈する例が多かった（図2）。舌圧測定は単純測定、反復測定の2つの方法で行った。単純測定可能だった158例のうち57例（36.1%）で低下を認め、反復測定では158例中65例（41.1%）低下を認めた。両方の測定法で

異常を呈したのは158例中31例の19.6%であった（図3）。

D. 考察

- ① 診療ガイドラインに関しては、各国、各地域により医療体制、認可薬、場合によっては人種による病態・症状の違いがあり、それぞれの地域にふさわしいものが考えられる。今回のガイドライン改定では、これまでのエビデンスを取り入れながらも、本邦の現状にあわせ、より適切な診療ができる一助となりうると考えられる。
- ② われわれが開発中のスマートフォン・アプリケーションを用いた検査により健常者とMS患者を弁別可能であった。
- ③ 摂食嚥下および舌圧の評価では、自覚症状がないにも関わらず、検査では異常を呈することが多くみられ、逆に自覚症状があっても検査では異常がみられない症例も多かった。構音発声障害は「鼻咽腔閉鎖機能」、「口腔構音機能」で約60%と高率に異常を認め、検査項目として重要と考える。今回の検討は実臨床での検討であるため、STの評価時にすでに薬物治療の介入しているケースもあり、また、疾患特有の日内変動や易疲労性などは考慮していない。今後、外来受診時や入院直後に摂食嚥下評価を経時的に行い、治療効果の評価のひとつとして利用できないか検討を行っていく。

E. 結論

- ① MS, NMOSDの診療ガイドラインを6年ぶりに改訂し、今後臨床の場で活用していくことが期待される。
- ② 開発中のスマートフォン・アプリケーションを用いた検査により健常者とMS患者を弁別可能であった。
- ③ 摂食嚥下評価では、自覚があっても異常を確認できない症例や、自覚症状がなくても評価で異常を認める症例も多く、自覚の有無に関わらず摂食嚥下評価はMGの客観的評価として有用と考えられた。構音発声の評価では「鼻咽腔閉鎖機能」「口腔構音機能:交互反復」「口腔構音機能:筋力」の項目で約60%前後の異常を認め、これらの項目は特に有用と考える。今後、嚥下摂食障害、構音発声障害評価を経時的に行い、MGの病状や治療効果の評価として利用できないか検討を行っていきたい。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Miyazaki Y, Sakushima K, Niino M, Takahashi E, Oiwa K, Naganuma R, Amino I, Akimoto S, Minami N, Yabe I, Kikuchi S. Smoking and younger age at onset in anti-acetylcholine receptor antibody-positive myasthenia gravis. Immunol Med. 2023;46:77-83.

- 2) 宮崎雄生, 新野正明, 高橋恵里, 佐藤智香, 長沼亮滋, 網野 格, 秋本幸子, 南尚哉, 菊地誠志. 多発性硬化症患者の神経障害を評価するスマートフォン・アプリケーションの予備的研究. 北海道医療センター医学雑誌, accepted.

2. 学会発表

- 1) 新野正明. 多発性硬化症の治療アルゴリズム. 第41回日本神経治療学会学術集会, 東京, 2023年11月5日.
- 2) 新野正明. 診療ガイドライン策定のあらまし, 第61回神経眼科学会総会, 東京, 2023年12月2日.
- 3) 葛木由希, 他. 全身型重症筋無力症クリーゼ後に遷延した摂食嚥下障害の経過報告. 第64回日本神経学会学術大会, 千葉, 2023年5月31日~6月3日.

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

該当なし

図1. 各摂食嚥下評価の検査結果



図2. 構音発声障害のAMSD項目別重症度

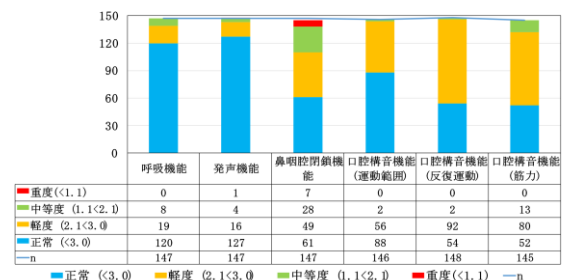
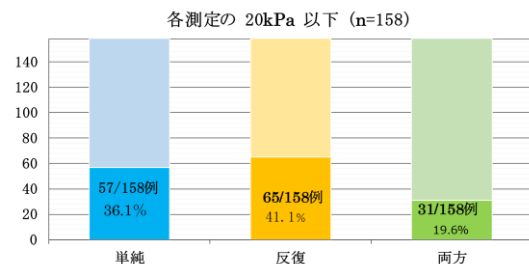


図3. 舌圧測定で異常を示した症例数



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
神経免疫疾患領域における難病の医療水準と患者の QOL 向上に資する研究
分担研究報告書

（課題名）特定疾患診断基準における MG/LEMS の電気生理検査での境界例の検討

研究分担者 畑中裕己 帝京大学 脳神経内科 病院教授
共同研究者 北國圭一、神林隆道、千葉隆司、小林俊輔、園生雅弘
帝京大学医学部 帝京大学医学部附属病院脳神経内科

研究要旨

重症筋無力症(myasthenia gravis, MG)およびLambert-Eaton筋無力症候群(Lambert Eaton myasthenic syndrome, LEMS) について本邦の現在の診断基準の境界域例について検討する。

A. 研究目的

重症筋無力症 (myasthenia gravis, MG) および Lambert-Eaton 筋無力症候群 (Lambert Eaton myasthenic syndrome, LEMS) について本邦の現在の診断基準の境界域例について検討する。

B. 研究方法

当院筋電図室で MG が疑われた症例、および LEMS と診断された症例の治療前のデータを分析し現在の電気生理学的診断基準に合致するかを検討した。MG 疑いで検査された症例は 2022 年 1 月から 2023 年 6 月まで 84 例、LEMS は 2017 年 1 月から 2023 年 6 月までの 17 例を解析する。

MG は特定疾患申請時に基準となる 2014 年診療ガイドラインより①反復神経刺激法 (repetitive nerve stimulation, RNS) 10%以上で異常、②単線維筋電図(single fiber Electromyography, SFEMG) は 2012 年 Kokubun らの本邦で構築された concentric SFEMG(c-SFEMG)の正常値を参照する。

一方 Lambert-Eaton 筋無力症候群(Lambert Eaton myasthenic syndrome, LEMS) は未だ特定疾患に指定されていないが、2022 年診療ガイドライン改訂時に追加された電気生理検査診断基準を参照する。

（倫理面への配慮）

帝京大学倫理委員会の審査承認後、本学でデータ解析を行う。

C. 研究結果

現行のMGの特定疾患の診断基準のRNSを10%から6%に下げると抗体陰性症例でもさらにMGの検出感度を上げることができるか検討する。

LEMSの新ガイドラインの電気生理検査診断基準の3項目を17例のLEMSがどのくらい満たしているかを検討する。

D. 考察

倫理申請承認後、解析を行う

E. 結論

倫理申請承認後、解析を行い、発表する

F. 研究発表

該当なし

1. 論文発表

1) 執筆者氏名、論文タイトル、雑誌名、巻(号): 頁-頁,年
2)

2. 学会発表

なし

1) 発表者氏名、発表タイトル、学会名、開催年月日、開催場所

2)

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

該当なし

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
神経免疫疾患領域における難病の医療水準と患者の QOL 向上に資する研究
分担研究報告書

（課題名）抗 MOG 抗体関連疾患の国際診断基準の検証と課題

研究分担者 藤原 一男 福島県立医科大学 多発性硬化症治療学 教授
脳神経疾患研究所附属 多発性硬化症・視神経脊髄炎センター
共同研究者 松本 勇貴 東北大学 脳神経内科
金子 仁彦 東北大学 脳神経内科
三須 建郎 東北大学 脳神経内科
高橋 利幸 国立病院機構米沢病院 脳神経内科
高井 良樹 東北大学 脳神経内科
生田目 知尋 東北大学 脳神経内科
黒田 宙 東北大学 脳神経内科
中島 一郎 東北医科薬科大学 脳神経内科
青木 正志 東北大学 脳神経内科
国際MOGAD診断基準委員会(IPMOGAD)

研究要旨

【目的】2023年に抗 Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein 抗体関連(MOGAD)の国際診断基準が提唱された。本診断基準は6つの臨床病型からなる Core clinical demyelinating event(CCDE)を、抗 MOG 抗体が陽性であること、他疾患の除外を必須とし、抗 MOG 抗体が強陽性であれば診断確定、弱陽性であれば Supporting clinical or MRI features (SCMF)を追加で満たすことで MOGAD と診断できる。本診断基準の妥当性については十分に明らかではない。

【対象・方法】妥当性を2つの独立したコホートにおいて検討した。ひとつは2015年から2018年の3年間に東北大学に抗 MOG 抗体の測定依頼があり、抗 MOG 抗体が血清で16倍以上(128倍が強陽性)、髄液で1倍以上で陽性の集団($n=141$)を対象とした。また、国際 MOGAD 診断基準委員会の多施設共同研究にて、CCDE を満たす集団($n=658$)を対象に何例が本診断基準を満たすか検討した。

【結果】コホート1の集団のうち、139例がCCDEを満たした。満たさなかった2例の臨床診断はいずれも無菌性髄膜炎であり、頭部MRI画像では多発脳病変を認めた。139例のうち、血清抗体価が高値(128倍以上)の症例は109例(78%)であり、その内107例(98%)がSCMFを満たした。満たさなかった2例(2%)はいずれも視神経炎(ON)であった。血清抗体価が低値(64倍以下)であった30例のうち、SCMFを満たさない症例が3例(10%)あり、ON1例(血清64倍、髄液0倍)、脊髄炎(My)1例(血清0倍、髄液2倍)、ON+My1例(血清64倍、髄液0倍)であった。コホート2においては、CCDEを満たす658例を解析した(ON340例[52%], My184例[28%], 急性散在性脳脊髄炎(ADEM)126例[19%], 脳症状及び皮質性脳炎59例[9.0%], 脳幹症状55例[8.3%]、重複を含む)。なお18例(3%、ON12例、My6例)が、血清抗体価低値(この基準は施設により若干異なる)かつSCMFを満たさずMOGADの診断基準を満たさなかった。

【結論】CCDEの観点から2例が本診断基準を満たさなかった。また、いずれのコホートにおいても血清抗体価が低値で、SCMFを満たさないために本診断基準を満たさない症例はONかMyであった。これらの症例をMOGADとするかは今後の課題である。

A. 研究目的

2023年初頭に International panel of myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) antibody-associated disease (IPMOGAD)により抗 MOG 抗体関連(MOGAD)の診断基準が提唱された。¹この診断基準は、視神経炎(ON)、脊髄炎(My)、急性散在性脳脊髄炎(ADEM)、脳症

状、脳幹症状、大脳皮質性脳炎(CCE)の6つを "Core clinical demyelinating event (CCDE)" とし、CCDEが一つ以上あり、血清抗体価が高値であれば他疾患の除外することにより MOGAD と診断できる。一方、血清抗体価が低値あるいは髄液のみ陽性であれば、さらにアクアポリン4抗体陰性で "Supporting clinical or MRI

features (SCMF)"を満たすことが診断に必要である。しかし現時点では上記の診断基準がどの程度有用であるかは十分に検証されていない。本研究では MOGAD の診断基準の妥当性について検討した。

B. 研究方法

2015 年から 2018 年に当院に抗 MOG 抗体の測定依頼があった血清と髄液が共に保存されている 405 名の脱髄疾患が疑われた患者のうち、当科の Live cell based assay 法にて抗 MOG 抗体が血清で弱陽性以上(16 倍以上)あるいは髄液で陽性(1 倍以上)であった 141 例を対象とし(コホート 1)、MOGAD の診断基準の妥当性を検討した。また東北大学で 2023 年に抗 MOG 抗体を測定した集団や東北医科薬科大学およびその他 12 ヶ国からなる IPMOGAD の多施設の抗 MOG 抗体が血清で陽性であり CCDE を満たす 658 例(コホート 2)のうち、何例が本診断基準を満たすかを検討した。抗 MOG 抗体の測定は、自施設の cell-based assay 法を用いて測定し、血清は 128 倍以上を強陽性とした。

(倫理面への配慮)

本研究の参加者は、全て本研究への署名での同意があるものである。本研究は東北大学病院倫理委員会にて承認されたものである。

C. 研究結果

コホート 1 の 141 例(年齢中央値 26 歳、男女比 55:45、初発患者 72%)の中で、CCDE を満たしたのは 139 例(ON 50 例 [36%], My 61 例 [43%], ADEM 31 例 [22%], 脳症状 22 例 [16%], 脳幹症状 26 例 [18%], CCE 22 例 [16%], 重複を含む)であった。残りの 2 例(1.4%)はいずれも臨床診断は無菌性髄膜炎で、いずれも血清抗体価は強陽性であった。この 139 例のうち、血清抗体価が高値(128 倍以上)の症例は 109 例(78%)であり、その内 107 例(98%)が SCMF を満たした。満たさなかった 2 例(2%)はいずれも ON であった。血清抗体価が低値(64 倍以下)であった 30 例の内、SCMF を満たさない症例が 3 例(10%)あり、ON 1 例(血清 64 倍、髄液 0 倍)、My 1 例(血清 0 倍、髄液 2 倍)、ON+My 1 例(血清 64 倍、髄液 0 倍)であった。

コホート 2 においては、CCDE を満たす 658 例を解析した(ON 340 例 [52%], My 184 例 [28%], ADEM 126 例 [19%], 脳症状及び皮質性脳炎 59 例 [9.0 %], 脳幹症状 55 例 [8.3 %], 重複を含む)。なお 18 例(3%、ON 12 例、My 6 例)が、血清抗体価低値(この基準は施設により若干異なる)かつ SCMF を満たさず MOGAD の診断基準を満たさなかった。

D. 考察

MOGAD の診断基準は、¹いずれのコホートでも抗 MOG 抗体の血清で弱陽性以上の集団の約 97%を MOGAD と診断可能であり、また抗体価が高い症例はより SCMF を満たす割合が高く SCMF は妥当なものであると考えられた。最近、韓国から 100 例の抗 MOG 抗体が陽性であった症例における同様の検討がなされているが、² 本診断基準を満たさない症例が 13%存在し、いずれも弱陽性かつ ON か My であった。我々は一昨年の本班会議にて、血清と髄液の抗体価は同等の感度、特異度をもち、約 70%の患者が血清髄液共に陽性であるが、17%程度の髄液のみ陽性例が存在することを報告した。

E. 結論

MOGAD の診断基準は、¹いずれのコホートでも抗 MOG 抗体の血清で弱陽性以上の集団の約 97%を MOGAD と診断可能であり、また抗体価が高い症例はより SCMF を満たす割合が高く SCMF は妥当なものであると考えられた。最近、韓国から 100 例の抗 MOG 抗体が陽性であった症例における同様の検討がなされているが、² 本診断基準を満たさない症例が 13%存在し、いずれも弱陽性かつ ON か My であった。我々は一昨年の本班会議にて、血清と髄液の抗体価は同等の感度、特異度をもち、約 70%の患者が血清髄液共に陽性であるが、17%程度の髄液のみ陽性例が存在することを報告した。³ 抗 MOG 抗体が陽性であっても CCDE を満たさない症例が存在すること、髄液単独陽性例は SCMF を満たす割合が高いが弱陽性や髄液単独陽性例は SCMF を満たさず MOGAD と診断できない症例が存在することは本診断基準の今後の課題と考えられた。

文献

1. Banwell B, et al. Lancet Neurol 2023.
2. Kim KH, et al. Mult Scler 2023.
3. Matsumoto Y, et al. Brain 2023.

F. 研究発表

1. 論文発表
未発表。

2. 学会発表

(コホート 2) Banwell et al. ECTRIMS 2023.

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
神経免疫疾患領域における難病の医療水準と患者の QOL 向上に資する研究
分担研究報告書

（課題名）CIDP のレジストリ構築と診療ガイドラインの作成、クロウ・深瀬症候群の診療ガイドラインの作成

研究分担者 三澤 園子 千葉大学大学院医学研究院 脳神経内科学 准教授

研究要旨

CIDP 及び類縁疾患（多巣性運動ニューロパチー、抗MAG抗体ニューロパチー）を対象とする全国調査を実施し、国際誌に結果を公表する過程にある。CIDPの症例レジストリを構築し、120例まで症例登録を進めた。CIDPの診療ガイドラインを作成した。クロウ・深瀬症候群のガイドラインについては、血液学会と骨髄腫学会との連携の方針を確認した。全国調査と症例レジストリを計画した。

A. 研究目的

（ガイドライン作成）

慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー（chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: CIDP）、クロウ・深瀬（POEMS）症候群は稀少かつ難治性の末梢神経疾患である。近年、両疾患とも診断基準、治療選択肢が変化している。本研究では、CIDP については診療ガイドラインの更新を、クロウ・深瀬症候群については診療ガイドラインの新規作成を目的とする。

（全国調査）

CIDP 及び類縁疾患（多巣性運動ニューロパチー、抗 MAG 抗体ニューロパチー）、クロウ・深瀬症候群を対象とする全国調査を実施する。

（症例レジストリ）

CIDP 及びクロウ・深瀬症候群の症例レジストリを構築し、リアルワールドデータをタイムリーに収集しエビデンスを創出すること、新規治療開発の促進に活用することを目的とする。

B. 研究方法

（ガイドライン作成）

CIDPの診療ガイドラインについては、2013年に、多巣性運動性ニューロパチー（multiple motor neuropathy: MMN）とともに、日本神経学会監修で作成された。当研究班の班員、研究協力者を中心としたガイドライン委員会を組織し、2013年版の更新を行う。クロウ・深瀬症候群については、これまで診療ガイドラインはなく、血液学会、骨髄腫学会とも合同の上、新規に作成する。

（全国調査）

CIDP及び類縁疾患（多巣性運動ニューロパチー、抗MAG抗体ニューロパチー）、クロウ・深瀬症候群を対象とする一次調査、二次調査を実施す

る。

（症例レジストリ）

当研究班が中心となり、日本神経免疫学会、日本神経治療学会の後援を受け、日本医療研究開発機構事業である難病プラットフォームと連携して、症例レジストリの構築を進める。レジストリデータの帰属は日本神経免疫学会とする。分担研究者が登録データの活用や新規研究の実施を希望する際には、研究計画を申請し、同学会の承認を得た後に実施する。

（倫理面への配慮）

ガイドラインについては、公表された文献のみを扱い、患者のデータや試料は扱わない。全国調査の研究計画は千葉大学の倫理委員会で承認を受けた。症例レジストリの研究計画については、京都大学の中央倫理委員会で承認を受けた。

C. 研究結果

（ガイドライン作成）

CIDPは日本神経学会との共同の下で組織したガイドライン委員会で、システマティックレビューを終了し、編集・執筆を完了した。クロウ・深瀬症候群は、血液学会、骨髄腫学会と合同での作成委員会を検討中である。

（全国調査）

CIDP及び類縁疾患（多巣性運動ニューロパチー、抗MAG抗体ニューロパチー）を対象として、全国一次調査、二次調査の解析を行い、論文を執筆し、一部公表した。

クロウ・深瀬症候群を対象とした全国調査の研究計画書を作成した。

（症例レジストリ）

CIDPについては、難病プラットフォームと連携して構築したレジストリへの症例登録を進め、120例まで登録した。参加施設も1施設から12施

設へ拡大した。

クロウ・深瀬症候群については、症例レジストリ構築の研究計画書を作成し、構築のための公的研究費（AMED、難治性疾患実用化研究事業）を別途取得した。

D. 考察

（診療ガイドライン）

CIDP、クロウ・深瀬症候群とも病態解明が進むとともに、診療が劇的に変わりつつある。現場に則した各クリニカルクエスションに対してエビデンスに基づいた診療ガイドラインを遅滞なく公表することが、診断および治療の標準化と予後の向上につながる。

（全国調査）

CIDP及び類縁疾患（多単性運動ニューロパチー、抗MAG抗体ニューロパチー）においては、近年病態の解明が進みつつあり、新規治療の開発が進められている。現在の患者数や治療内容、予後の把握は、今後の新規治療開発を進める上での土台となる。

クロウ・深瀬症候群においては、超稀少疾患であるため、症例レジストリ構築、参加施設選定に際しての基礎情報としても活用する。

（症例レジストリ）

神経免疫疾患の症例レジストリシステムの構築は本邦における新規治療開発の促進と臨床研究の活性化を目標とする。公共性が高く次世代へつなげるシステムを構築し、リアルワールドの

データを収集する仕組みへと育てられるよう、当研究班の班員の意見を取り入れながら進める。

E. 結論

CIDP、クロウ・深瀬症候群の予後改善を目標に、診療ガイドラインの整備、疫学研究の実施を行うとともに、新規治療開発へ疫学データを活用する仕組みを構築している。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Aotsuka Y, Misawa S, Suichi T, Shibuya K, Nakamura K, Kano H, Otani R, Morooka M, Ogushi M, Nagashima K, Sato Y, Kuriyama N, Kuwabara S. Prevalence, Clinical Profiles, and Prognosis of CIDP in Japanese Nationwide Survey: Analyses of 1,257 Diagnosis-Confirmed Patients. *Neurology*. 102(6):e209130, 2024

2) Aotsuka Y, Misawa S, Suichi T, Shibuya K, Nakamura K, Kano H, Otani R, Morooka M, Ogushi M, Nagashima K, Sato Y, Kuriyama N, Kuwabara S. Prevalence and clinical profiles of anti-myelin-associated glycoprotein neuropathy in Japan: A nationwide survey study of 133 patients. *Eur J Neurol*. 31(5):e16249, 2024

2. 学会発表

該当なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

エクリズマブ投与全身型重症筋無力症の病態生理特性に関する多施設共同臨床研究 ーバイオマーカー探索の試みー

研究分担者	村井弘之	国際医療福祉大学脳神経内科学
共同研究者	鈴木重明	慶応大学神経内科
	本村政勝	長崎総合科学大学工学部工学科医療工学コース
	赤石哲也	東北大学総合診療科
	吉村俊祐	長崎大学病院脳神経内科

研究要旨

難治性MGの病態解明のため、エクリズマブを投与されたMGを前向きに登録する多施設共同臨床研究（PREDICT-MG）の結果を報告する。エクリズマブを投与された難治性MGを対象として網羅的に補体蛋白、MG関連抗体、炎症マーカーを探索した。治療反応性を示すバイオマーカーとしてKv1.4抗体が有用であることが明らかとなった。さらに詳細に解析をすすめることにより難治性MGの病勢、治療効果、病態、さらにはエクリズマブのresponderとnon-responderを決める要因などが明らかになることが期待される。

A. 研究目的

補体 C5 阻害薬であるエクリズマブが認可され、難治性の重症筋無力症（MG）に対する新たな治療選択肢が加わってから2年以上が経過した。MGでは複数の病原性自己抗体や修飾抗体の関与が報告されているが、病勢や治療効果を検討したエビデンスは限られている。また、MGでは補体の関与が報告されてはいるものの、補体蛋白を網羅的に探索した研究は少ない。エクリズマブが有効であることはREGAIN研究で明らかにされているが、responderとnon-responderがあることも明らかとなっている。何がその反応性を決めるかということは不明である。本研究では、エクリズマブ投与患者におけるさまざまな血中パラメータを検討し、反応性に影響する因子を探索することを目的とした。

B. 研究方法

本研究はPREDICT-MGと銘打ち、前向き多施設共同臨床研究としてエクリズマブを投与された難治性MG41症例が集積した。観察期間は26週間である。観察項目としては以下を測定した。

(1) 補体蛋白濃度：

C1q, CFI, Ba, CFH, C5a, C3, C4, sC5b-9, CH50

(2) MG関連抗体：

AChR, AChR IgG subclass, AChR cluster, MIR, LRP4, Titin, Kv1.4

(3) 炎症マーカー：

Adiponectin/Acrp30, APRIL, IFN- γ , IL-4, IL-5, IL-6, IL-6R alpha, IL-7, IL-10, IL-12/23 p40, IL-12 p70, IL-13, IL-17A, IL-17C, IL-17E/IL25, IL-19, IL-21, IL-33, Leptin, MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-8, MMP-9, MMP-10, Resistin, TGF-alpha, TIMP-1, TNF-alpha

(4) 臨床評価：

26週でのQMG, MG-ADL, Neuro fatigue変化量を検索することで有効性を評価した。

高反応群はMG-ADLが3点以上改善、またはQMGが5点以上改善したものとした。低反応群は上記を満たさなかったものとした。

なお、本研究はアレクシオン合同会社からの資金提供を受けて実施した。

(倫理面への配慮)

本研究は臨床研究法に準拠した特定臨床研究として認定臨床研究審査委員会において承認を受けた。研究については患者本人へ十分に説明を行い、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注意を払い、プライバシーの保護には十分に配慮した。

C. 研究結果

50例の集積を目標としていたが、最終的には41症例が集まった。このうち26週までのデータがそろっている37例を解析した。

38例の平均年齢は53.0 $\pm$ 12.5歳、女性比率は68%、罹病期間は8.8 $\pm$ 10.9年、全例AChR抗体陽

性、胸腺腫関連MGの割合は49%、MG-ADLスコアは 7.8 ± 3.9 点、QMGスコアは 14.3 ± 5.3 点、Neuro-QOL fatigueは 49.9 ± 21.2 点であった。

このうち、高反応群は23例（62%）、低反応群は14例（38%）であった。両群で背景情報に差はなかったが、唯一、MG-ADLスコアについては高反応群で 9.3 ± 3.6 点、低反応群で 5.3 ± 3.0 点と有意に違いがあった（ $p = 0.002$ ）。

治療開始後12週、26週でMG-ADLスコアの平均は $8.1 \rightarrow 4.8 \rightarrow 4.5$ へ、QMGスコアの平均は $14.9 \rightarrow 10.3 \rightarrow 9.7$ へ減少した。

MG関連自己抗体の検証では、AChR抗体、IgGクラス、MIR、Titinには両群に差はなかった。しかし、Kv1.4抗体については高反応群では15/23例（65%）が陽性だったのに対し、低反応群では3/21例（21%）にとどまった（ $p=0.017$, OR=6.875, 95%CI: 1.476—32.01）。

補体蛋白、炎症マーカーのうち高反応群と低反応群で有意な差がみられたものはなかった。

D. 考察

本研究では50例をリクルートすることを目標にしていたが、最終的に26週までの欠損値がない症例は37例にとどまった。

エクリズマブ投与により治療効果が得られる群（高反応群）は62%であり、実臨床の印象と大きくかわらない。ただ、本研究では高反応群をMG-ADLが3点以上改善、またはQMGが5点以上改善したものと定義した点には注意が必要である。これはエクリズマブの有効性・安全性を検証したREGAIN試験を踏襲したものであるが、REGAIN試験に続く幾多の臨床試験におけるレスポンスの定義はMG-ADLで2点、QMGで3点するものが多い。その意味で本研究はきびしめの定義を採択したことを認識する必要がある。

今回の研究により、エクリズマブ投与の際、有効性のバイオマーカーとしてKv1.4抗体が有用であることが示された。Kv1.4抗体は胸腺腫関連MGや後期発症MGにみられることが多く、しばしば心筋障害を呈し重症化する。近年増加している免疫チェックポイント阻害薬によるMG/筋炎でも本抗体が陽性となることが多い。エクリズマブはそのような病態にも有効である可能性がある。

E. 結論

- ・難治性 MG37 例で解析をおこなった
- ・エクリズマブの高反応群は 62%であった
- ・高反応群は MG-ADL が有意に高かった
- ・エクリズマブの有効性を示唆するバイオマーカーとして Kv1.4 抗体が有用である

F. 研究発表

論文発表

1) Murai H, Utsugisawa K, Motomura M, Imai T, Uzawa A, Suzuki S. The Japanese clinical guidelines 2022 for myasthenia gravis and Lambert–Eaton myasthenic syndrome. Clin Exp Neuroimmunol 2023 Jan 9; 14: 19-27.

2) Narita T, Nakane S, Nagaishi A, Minami N, Niino M, Kawaguchi N, Murai H, Kira J, Shimizu J, Iwasa K, Yoshikawa H, Hatanaka Y, Sonoo M, Shimizu Y, Matsuo H: Immunotherapy for ocular myasthenia gravis: an observational study in Japan. Ther Adv Neurol Disord 2023 Apr 4; 16: 17562864231163819

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
神経免疫疾患領域における難病の医療水準と患者の QOL 向上に資する研究
分担研究報告書

トリプトファン固定化カラムは IgG のヒンジ部を介して IgG を精製できる

演者・共同演者：○本村 政勝^{1,4}、池 浩司¹、清水 悦郎¹、赤石 哲也^{2,3}、吉村 俊祐⁴、青木 正志³、松尾 秀徳⁵

演者・共同演者の所属：¹長崎総合科学大学工学部工学科医療工学コース、²東北大学病院 総合診療科、³東北大学大学院 神経内科、⁴長崎大学病院脳神経内科、⁵国立病院機構長崎病院脳神経内科

研究要旨

本研究は、トリプトファン(Trp)固定化カラムがどのようにして免疫グロブリン G(IgG)を吸着するかを解明する。本年度は、抗体結合タンパク質である Protein A と Trp で固定化カラムを作成し、精製 IgG を断片化し、アフィニティークロマトグラフィー法で吸着・溶出実験を行った。その結果、ペプシン消化 IgG 断片（約 13mg）で Protein A と Trp カラムの IgG 溶出量(n=3)の平均±標準偏差は、それぞれ、7.91 ±0.55 mg と 7.47±1.27 mg で差はなかった。一方、パパイン消化 IgG 断片（約 17mg）で Protein A と Trp カラムの溶出量(n=3)の平均±標準偏差は、それぞれ、15.37±0.84 mg と 3.85±0.48 mg で、Trp カラムでは溶出率が 23.1%に低下した。免疫電気泳動検査では、ヒンジ部が保たれているペプシン消化 IgG 断片 {F(ab')₂}の溶出分画で Protein A と Trp カラムでバンドの濃さに差はなかった。一方、ヒンジ部が切断されたパパイン消化 IgG 断片(2Fab+Fc)の溶出分画で、Protein A カラムより、Trp カラムでは Fab と Fc のバンドが薄くなった。以上の結果より、Trp 固定化カラムの吸着機序には、IgG のヒンジ部位が重要であることが示唆された。

A. 研究目的

アミノ酸を固定化したアガロース担体カラムと神経筋接合部に対する病原性自己抗体を用いた in vitro・基礎的研究を行い、アミノ酸固定化カラムがどのようにして病原性自己抗体を除去するかを解明する。今日、20 種類のアミノ酸のなかで L-トリプトファン(Trp)固定化カラムである選択的血漿成分吸着器イムソーバ TR350 が、重症筋無力症(MG)患者の血漿交換治療に臨床応用されている(Hirata et al, *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, 2003)。その作用機序は、Trp が有する疎水性がアセチルコリン受容体(AChR)抗体を選択的に吸着すると推測されてきた(Sato et al, *Progress in Artificial Organs*, 1983)。本研究で、20 種類のアミノ酸のなかで、Trp 固定化カラムが最も免疫グロブリンを吸着できることが分かった。本年度は、抗体結合タンパク質である Protein A と Trp で固定化カラムを作成し、精製 IgG を断片化し、アフィニティークロマトグラフィー法で吸着・溶出実験を行った。

B. 研究方法

本研究は、長崎総合科学大学の倫理委員会の承認を得て行われた。以下に研究方法を示す。

1) アミノ酸固定化カラム作成：Trp と Protein A（富士フイルム和光純薬工業株式会社）をアガロース担体、CNBr-activated sepharose 4B

(Cytiva) に固定化させて、容量 1ml カラムを作成した。

2) アミノ酸固定化カラムの評価：上記の 1ml カラムでアフィニティークロマトグラフィー法を行い、IgG の吸着能力を評価した。具体的な方法は、健常者血清(A)サンプル 1ml ずつをセファロース担体 xml カラムに通して (B1, B2, B3, , Bx)、その後、洗浄液 1ml を y 回洗い (C1, C2, C3, , Cy)、最後に、溶出液 1ml で z 回溶出した (D1, D2, D3, , Dz)。それぞれの分画液で IgG の濃度を免疫比濁法で測定した。吸着量(mg) = IgG 濃度(A-B1-B2-B3-Bx-C1-C2-C3-Cy)、吸着率 = IgG 濃度(A-B1-B2-B3-Bx-C1-C2-C3-Cy) / A x 100、溶出量(mg) = IgG 濃度(D1+D2+D3+Dz)、及び、溶出率(mg) = IgG 濃度(D1+D2+D3+Dz) / A x 100 と定義した。

3) 免疫電気泳動検査

上記のアフィニティークロマトグラフィー実験で得られた分画の免疫グロブリン精製度を精査すべく、Mタンパク質などの血清タンパク質異常性症のスクリーニング検査に用いられる免疫電気泳動法（抗ヒト全血清使用）を行った。

4) 免疫グロブリンGの断片化：以下の方法で、IgGを、F(ab')₂、FabとFcに断片化した。

①ペプシン消化の方法

IgG50mg/ml, 2mlを0.1M酢酸ナトリウム緩衝液(pH4.5)3mlに溶かし、ペプシン(Pepsin 1:10000, from Porcine Stomach Mucosa, FUJIFILM WAKO PURE CHEMICAL CORPORATION)2mgを加え、37度氏で一晩反応させる。その後、5mMリン酸緩衝液(PBS)で透析する。

②パパイジン消化の方法

IgG50mg/ml, 2mlを5mMリン酸緩衝液(pH7.2)3mlに溶かし、EDTAとシステインを加え、夫々の最終濃度をそれぞれ10mMと2mMにする。次に、Papain(FUJIFILM WAKO PURE CHEMICAL CORPORATION)1mgを加え、37度氏で一晩反応させる。その後、PBSで透析する。

C. 研究結果

図1に示すように、ペプシン消化IgG断片{F(ab')₂領域}で、Protein AとTrp固定化カラムのIgG溶出量(n=3)の平均±標準偏差は、それぞれ、7.91±0.55 mgと7.47±1.27 mgで差はなかった。一方、パパイジン消化IgG断片(2Fab+Fc)でProtein AとTrp固定化カラムのIgG溶出量(n=3)の平均±標準偏差は、それぞれ、15.37±0.84 mgと3.85±0.48 mgで、Trpカラムで、溶出率が23.1%に低下した。図2にProtein A固定化カラムとTrp固定化カラムのAとD2分画の免疫電気泳動法の結果を示す。ペプシン消化IgG断片{F(ab')₂領域}は、Protein A固定化カラムとTrp固定化カラムでほぼ同じ濃さのバンドであった。一方、パパイジン消化の溶出D2分画で、Protein A固定化カラムはFabとFcが確認されたが(Poulik MD.: F'c fragment of immunoglobulins. Nature. 1966)、TrpカラムのD2分画では、FabとFcのバンドの濃さが低下した。以上の結果より、Trp固定化カラムの吸着機序には、IgGのヒンジ部位が重要であることが推測された。

D. 考察

今回は、IgGを断片化してアフィニティークロマトグラフィー法で吸着・溶出実験を行うことにより、Protein A固定化カラムとTrp固定化

カラムで、それぞれの吸着機序が異なることが示された。基礎研究において、プロテインAは、プロテインG、プロテインA/GおよびプロテインLなどと同じく、哺乳類の免疫グロブリンのFc領域と結合する微生物由来の天然タンパク質および組換えタンパク質で、免疫グロブリン結合タンパク質と呼ばれている。今回の研究結果で、Protein Aは、IgGのFc領域だけでなく、Fabにも結合するという以前の報告(Choe W et al, Materials, 2016)を追試することができた。IgGをタンパク質分解酵素のパパイジンで消化すると、H鎖-H鎖を繋ぐジスルフィド結合(ヒンジ部位)の間が切断され、抗体は3つの断片に分かれ、N末端側の2つの断片をFab領域、C末端側の断片をFc領域という。一方、IgGを別のタンパク質分解酵素であるペプシンで消化すると、N末端側にヒンジ部位を含んだ状態で切断される。これをF(ab')₂領域と言う。今回の結果は、パパイジン消化でヒンジ部がなくなるとIgGの吸着・溶出量が著明に低下することより、Trp固定化カラムの吸着機序には、IgGのヒンジ部位が重要であることが推測された。この結果は、以前の班会議の報告と一致した(Shibuya N, et al. 1988)。今後は、ヒトIgG-Fc断片抗体、ヒトIgG-Fab断片抗体、および、ヒトIgG-F(ab')₂断片抗体を用いて、その確認を行う予定である。

E. 結論

Trp固定化カラムは、IgGのヒンジ部を介して、血清から免疫グロブリンGを精製できることが示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 本村政勝, 入岡隆. [ランバート・イートン筋無力症候群: 病原性自己抗体の臨床的意義. Brain Nerve. ;75巻7号:837-845, 2023
- 2) 北之園寛子, 吉村俊祐, 白石裕一, 本村政勝. ランバート・イートン筋無力症候群(LEMS)の診療. Brain Nerve. ;76巻1号:33-40, 2024

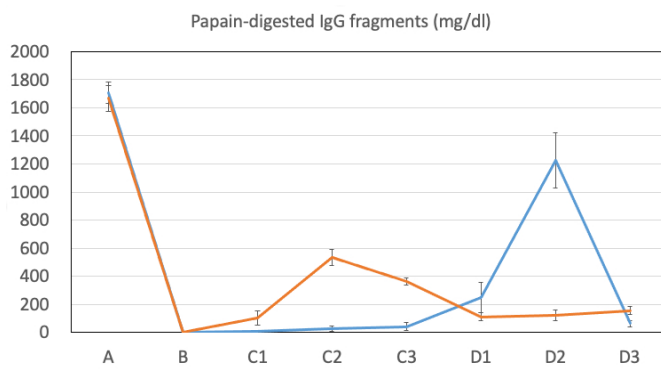
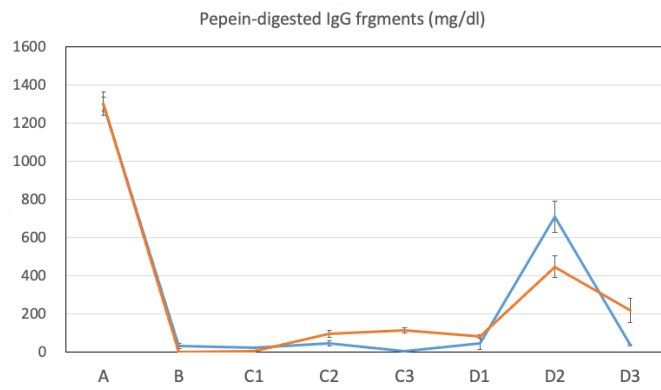
2. 学会発表

無し

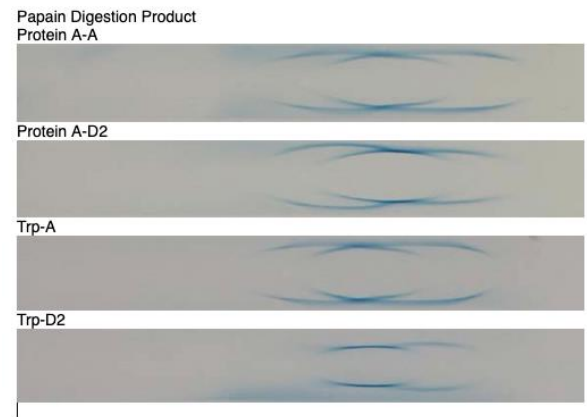
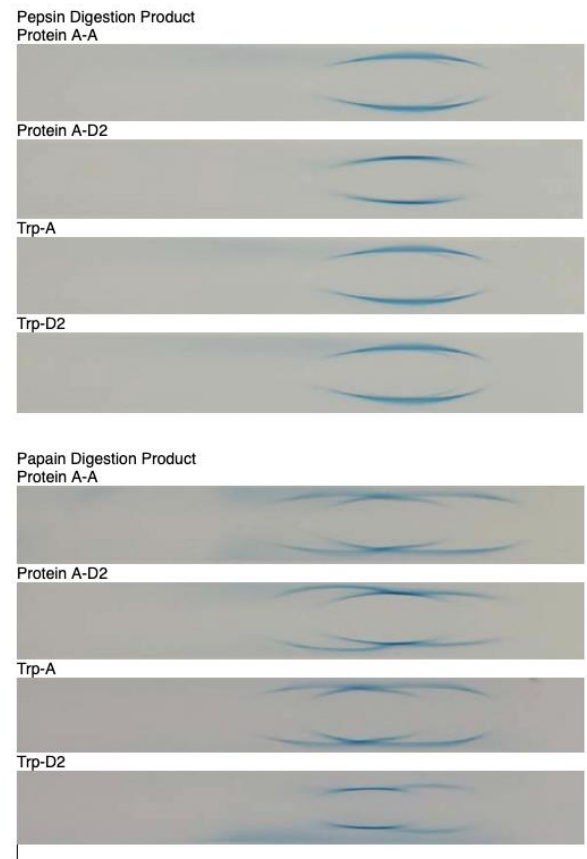
G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

- | | |
|-----------|----|
| 1. 特許取得 | 無し |
| 2. 実用新案登録 | 無し |
| 3. その他 | 無し |

☒ 1



☒ 2



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
神経免疫疾患領域における難病の医療水準と患者の QOL 向上に資する研究
分担研究報告書

筋特異的チロシンキナーゼ (MuSK) 抗体を活用した IgG4 選択的免疫吸着カラムの基礎研究

演者・共同演者：○本村 政勝^{1,4}、池 浩司¹、清水 悦郎¹、赤石 哲也^{2,3}、吉村 俊祐⁴、青木 正志³、松尾 秀徳⁵

演者・共同演者の所属：¹長崎総合科学大学工学部工学科医療工学コース、²東北大学病院 総合診療科、³東北大学大学院 神経内科、⁴長崎大学病院脳神経内科、⁵国立病院機構長崎病院脳神経内科

研究要旨

本研究の目的は、抗ヒト IgG4 モノクロナル抗体をアガロース担体に固定化し、MuSK 抗体陽性 MG 患者検体を活用し、IgG4 選択的免疫吸着カラムを開発することである。方法は、IgG4 モノクロナル抗体をアガロース担体、CNBr-activated sepharose 4B (cytiva) に固定化させて、容量 1ml のオープンカラムを作成する。次に、アフィニティークロマトグラフィー法を用いて IgG4 量と MuSK 抗体の吸着・溶出能を評価した。その結果、健常者血清 (n=4) の IgG4 濃度 (mg/ml) の平均±標準偏差は 0.64 ± 0.38 mg/ml で、それらの血清 3ml から IgG4 溶出量 (mg) の平均±標準偏差は 0.81 ± 0.14 mg であった。さらに、MuSK 抗体陽性 IgG と血清でも、ほぼ同じ結果が得られた (図 2, 3)。以上より、IgG4 モノクロナル固定化カラムで IgG4 と MuSK 抗体を選択的に吸着し、溶出できることが示された。本研究は、MuSK 抗体陽性 MG だけでなく、他の IgG4 介在性自己免疫疾患の治療に応用できるため、臨床治験へ向けた基礎研究として重要である。

A. 研究目的

本研究の目的は、抗ヒト IgG4 モノクロナル抗体をアガロース担体に固定化し、MuSK 抗体陽性 MG 患者検体を活用し、IgG4 選択的免疫吸着カラムを開発することである。本研究は、MuSK 抗体陽性 MG だけでなく、他の IgG4 介在性自己免疫疾患の治療に応用できるため、臨床治験へ向けた基礎研究として重要である。

B. 研究方法

以下に研究方法を簡潔に示す。

1) 抗ヒト IgG4 モノクロナル抗体のスクリーニング：数種類の市販されている抗ヒト IgG4 モノクロナル抗体を用いて、MuSK 抗体サグクラス解析を行う。具体的には以下の方法で、

① MuSK 抗体陽性血清 1 μl に ¹²⁵I-MuSK、20,000cpm を添加する。

② 次に、市販の抗ヒト IgG4 モノクロナル抗体 (x=2.5 μg) を添加して、一晩インキュベーションする。

③ 抗マウス IgG 抗体で免疫沈降し、3 回遠心・洗浄し、cpm を測定する。

上記の測定で、x のモノクロナル抗体量を希釈して、最も高い cpm、すなわち抗体価が高い IgG4

抗体をスクリーニングする。

2) IgG4 選択的免疫吸着カラムの作成：上記のスクリーニングで最適な IgG4 モノクロナル抗体をアガロース担体、CNBr-activated sepharose 4B (cytiva) に固定化させて、容量 1ml のオープンカラムを作成する。

3) IgG4 選択的免疫吸着カラムの評価：アフィニティークロマトグラフィー法を用い、カラム担体量 1ml に当量の検体 (A) 1ml を 3 回カラムに通して (B1, B2, B3)、その後、洗浄液 1-2 ml x 3 回で洗い (C1, C2, C3)、最後に、溶出液 1ml x 3 回で溶出する (D1, D2, D3)。それぞれの分画液で免疫グロブリン IgG (免疫比濁法)、IgG4 濃度 (ラテックス凝集比濁法、基準値：11~121 mg/dl)、及び、放射性免疫沈降法 (RIA)-MuSK 抗体を測定する。吸着量、吸着率、溶出量、および、溶出率を以下の式で定義した。吸着量 (mg) = $Ax3 - B1 - B2 - B3 - C1 - C2 - C3$, 吸着率 (%) = $(Ax3 - B1 - B2 - B3 - C1 - C2 - C3) / Ax3 \times 100$
溶出量 (mg) = $D1 + D2 + D3$, 溶出率 (%) = $(D1 + D2 + D3) / A \times 100$

C. 研究結果

1) 健常者血清 (n=4) を用いた IgG4 選択的免疫

吸着カラムの評価：健常者血清 (n=4) の IgG4 濃度 (mg/dl) は、それぞれ、52.0, 119.0, 32.0, 54.0 mg/dl であった。それらの血清 3ml から、吸着量/(吸着率) ; 0.77mg/(49.4%), 0.70mg/(19.6%), 0.51mg/(53.1%), 0.75mg/(46.3%) で、溶出量/(溶出率) ; 0.81mg/(51.9%), 1.00mg/(28.0%), 0.66mg/(68.8%), 0.75mg/(46.3%) で、明らかにこのカラムで IgG4 を選択的に取り除けることが判明した (図 1a)。IgG 濃度でみると、ほとんど吸着せずに、IgG 溶出量 (mg) はそれぞれ、0.89, 0.89, 0.83, 0.87 mg で、それらの量は IgG4 の溶出量とほぼ一致した (図 1b)。以上より、IgG4 選択性免疫吸着カラム 1ml で、約 0.8mg の IgG4 を吸着・溶出できることが分かった。

2) MuSK 抗体陽性患者の精製免疫グロブリン (n=3) を用いた IgG4 選択的免疫吸着カラムの評価：次に MuSK 抗体陽性患者由来の精製免疫グロブリン (n=3) で、同じ実験を行った。IgG4 のカラム前の IgG4 濃度 (mg/dl) は、それぞれ、483.0, 240.0, 211.0 mg/dl であった。1ml の精製免疫グロブリンから吸着量/(吸着率) ; 0.84mg/(17.4%), 0.74mg/(30.8%), 0.98mg(46.4%) で、溶出量/(溶出率) ; 1.06mg(44.2%), 1.09mg(22.6%), 0.98mg(51.2%) で、健常者血清と同じようにこの 1ml カラムで約 1mg の IgG4 を選択的に取り除けることが判明した (図 2a)。MuSK 抗体価は、IgG4 とほぼ同じ動きをして、MuSK 抗体がこのカラムで吸着・溶出された (図 2b)。

3) MuSK 抗体陽性患者の血清と精製免疫グロブリン Ig (n=3) を用いた IgG4 選択的免疫吸着カラムの評価：上記の結果に追加して、MuSK 抗体陽性患者の血清と精製免疫グロブリン (n=3) で、再度、同じ実験を行った。IgG4 のカラム前の IgG4 濃度 (mg/dl) は、それぞれ、42.0, 75.0, 88.0 mg/dl であった。3ml の検体から吸着量/(吸着率) ; 0.75mg/(59.5%), 0.82mg/(36.4%), 0.98mg(37.1%) で、溶出量/(溶出率) ; 0.98mg(77.8%), 1.01mg(44.9%), 0.75mg(28.4%) で、健常者血清と同じようにこの 1ml カラムで約 1mg の IgG4 を選択的に取り除けることが判明した (図 3a)。MuSK 抗体価は、IgG4 とほぼ同じ動きをして、MuSK 抗体がこのカラムで吸着・溶出された (図 3b)。

D. 考察

IgG4 モノクロナル固定化カラムを用いたアフィニティークロマトグラフィーで IgG4 を

選択的に吸着し、溶出できることが示された。そのことは、IgG4 が主体である MuSK 抗体陽性血清と IgG を用いた実験でも証明された。本研究の重要な点は、IgG4 モノクロナル抗体のスクリーニングだと考えている。この段階で、最も効率的に IgG4 を吸着・溶出できるモノクロナル抗体を見つけることが出来れば、本研究は実りある成果が得られる。

E. 結論

IgG4 モノクロナル固定化カラムで IgG4 と MuSK 抗体を選択的に吸着し、溶出できることが示された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 本村政勝, 入岡隆. [ランバート・イートン筋無力症候群：病原性自己抗体の臨床的意義. Brain Nerve. ;75巻7号:837-845, 2023
- 2) 北之園寛子, 吉村俊祐, 白石裕一, 本村政勝. ランバート・イートン筋無力症候群 (LEMS) の診療. Brain Nerve. ;76巻1号:33-40, 2024

2. 学会発表

無し

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

- | | |
|-----------|----|
| 1. 特許取得 | 無し |
| 2. 実用新案登録 | 無し |
| 3. その他 | 無し |

図1a

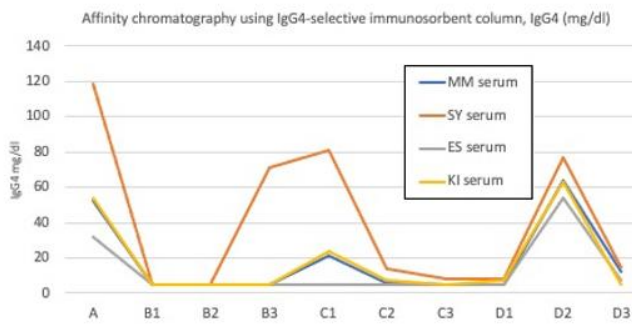


図1b

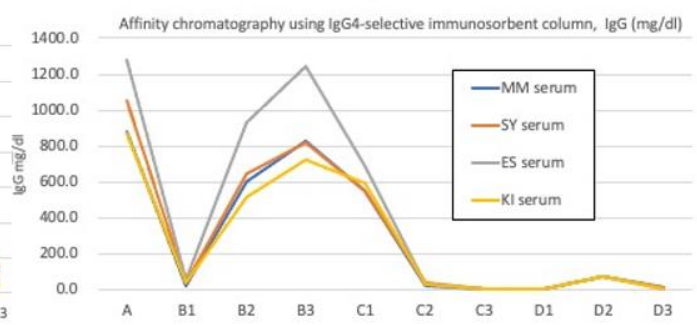


図2a

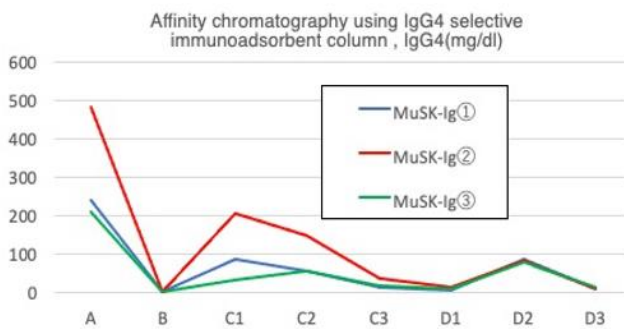


図2b

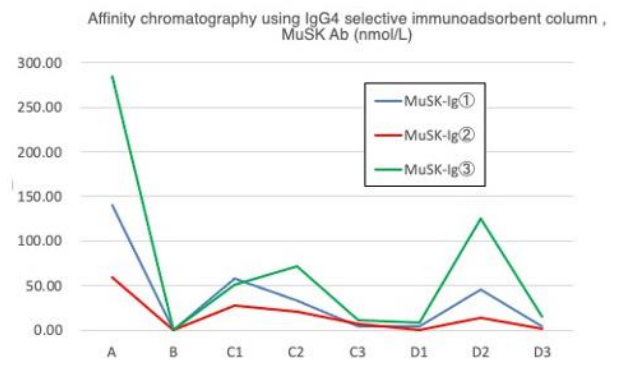


図3a

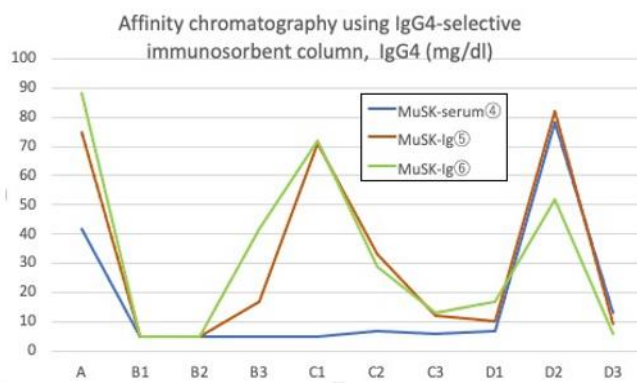
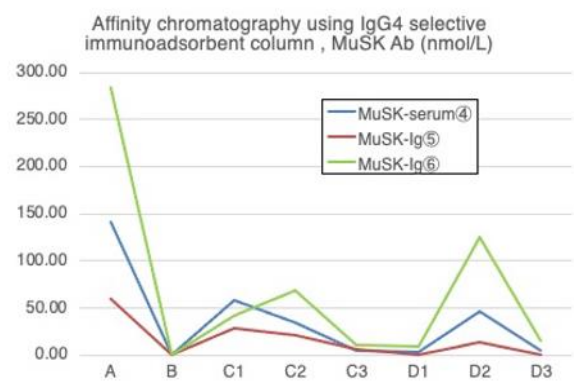


図3b



厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)
神経免疫疾患領域における難病の医療水準と患者の QOL 向上に資する研究
分担研究報告書

(課題名) 多発性硬化症および視神経脊髄炎の個別化医療実現に向けた研究

研究分担者 山村 隆 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 特任研究部長
京都大学大学院医学研究科 特任教授
共同研究者 佐藤和貴郎 国立精神・神経医療研究センタートランスレーショナル・メ
ディカルセンター 開発戦略室長

研究要旨

多発性硬化症 (MS) および視神経脊髄炎 (NMOSD) では、治療選択肢が増えるなかで、個々の患者病態にあった薬剤を処方する個別化医療が期待されている。その実現に向けて患者リンパ球亜分画解析の結果を、臨床症状、臨床経過、MRI画像所見などに対応させる解析を実施した。その結果、再発寛解型MSにおいて、その再発・進行のリスクの低い患者集団では、non-classical monocyte (NCM) および NCM/classical monocyte (CM) が有意に高いことが明らかになった。NCM や NCM/CM が低い症例では、治療効果が suboptimal である可能性が示唆された。また自己抗体産生細胞集団として注目されている CD11c high B 細胞について、その増加が見られる NMO 患者において、CD11c high B 細胞の頻度は、EDSS、罹病期間、脳萎縮と相関することがわかった。NMO における脳病巣増加や進行性の脳萎縮を予防するには、CD11c high B 細胞の介在する炎症を抑制する必要がある。

A. 研究目的

MS および NMO の治療薬は近年増加しているが、薬剤選択の科学的根拠に関する情報は限られている。病態に沿った医療が重要であることは、抗アクアポリン 4 抗体 (AQP4 Ab) の有無が NMOSD における分子標的医薬の薬効を決定することから明らかであり、臨床で有用なバイオマーカーの開発を推進する必要がある (Yamamura, T. Lancet Neurol 2023)。本研究の目的は、治療の最適化および個別化医療を進めるためのバイオマーカーを同定することである。

B. 研究方法

1) MS の NEDA 維持を予測するバイオマーカーの研究

NEDA-3 を 2 年以上維持している RRMS 患者 31 名

(以下 NEDA 群) と年間再発が 2 回以上の RRMS 患者 (EDA 群) 8 名の末梢血における B、T、non-T non-B 細胞亜分画をフローサイトメトリーにより解析した。EDA 群と比較し NEDA 群において、単球における NCM の頻度、NCM/CM 比、CD4 陽性細胞における活性化制御性 T 細胞 (CD45RA 陰性 FOXP3 高発現 CD4 陽性細胞) の頻度が有意に高かった。ROC 解析では、NCM 頻度、NCM/CM 比はその後 2 年間の再発の有無を予測するのに高い感度特異度を示した (AUC=0.97, 0.94)。

末梢血 NCM 頻度、NCM/CM 比は、同時に評価した末梢血活性化制御性 T 細胞の頻度と正の相関を認め、共培養実験では、NCM と共培養した末梢血 CD4 陽性 T 細胞は、CM と共培養した CD4 陽性 T 細胞や単培養した CD4 陽性 T 細胞に比して活性化制御性 T 細胞の頻度が高かった。

2) NMO の脳萎縮と関連するバイオマーカーの

研究

AQP4 抗体陽性 NMO 患者 45 名と、30 名の健常者の末梢血 B 細胞分画をフローサイトメトリーで解析した。さらに、対照群として 28 名の再発寛解型多発性硬化症 (RRMS) 患者と、ステロイドを内服中の 15 名の RRMS 患者の解析を行った。NMO、RRMS 患者いずれも寛解期に血液検体を採取した。また、血液検体の採取から 1 年以内に脳 MRI を撮像している患者 26 名を対象に、3D-T1WI、3D-FLAIR 画像データを基に全脳、白質、灰白質の体積を FreeSurfer 6.0 を用いて、T2/FLAIR 高信号病変の体積を LST toolbox version 3.0.0 を用いて算出し、頭蓋骨の大きさの個人差を考慮して estimated total intracranial volume (eTIV) で補正を行った。

(倫理面への配慮)

研究計画は NCNP の倫理委員会の審査を経て承認されたプロトコールに基づき、採血や臨床症状に関するアンケート調査においては、書面による informed consent を得たうえで実施した。

C. 研究結果

1) MS の NEDA 維持を予測するバイオマーカーの研究

Non-NEDA 群と比較し NEDA 群において、単球における non-classical monocyte (以下 NCM) の頻度、NCM/CM (classical monocyte) 比、CD4 陽性細胞における活性化制御性 T 細胞 (CD45RA 陰性 FOXP3 高発現 CD4 陽性細胞) の頻度が有意に高かった。B 細胞亜分画は両者で有意差を認めなかった。non-T non-B 細胞亜分画について、別のコホート (NEDA 群 17 名、EDA 群 5 名、健常コントロール 15 名) で同方法を用いて再評価したところ、NEDA 群における NCM 頻度と NCM/CM 比は、再現性をもって EDA 群より高く、健常コントロールと同程度であったことから、NCM が NEDA 維持に関連する亜分画の候補と考えられた。

ROC 解析では、NCM 頻度と NCM/CM 比は、採血時点での 2 年間 NEDA-3 維持ができているか否かを識別するのに高い感度特異度を示した (ともに AUC=0.93)。さらに NCM 頻度、NCM/CM 比測

定後の RRMS 患者のその後の再発の有無を前方視的に観察し、両者が MS 患者の長期寛解を予測しうるかについて、ROC 解析と Kaplan-Meier 曲線を用いて評価した。ROC 解析では、NCM 頻度、NCM/CM 比はその後 2 年間の再発の有無を予測するのに高い感度特異度を示した (AUC=0.97、0.94)。

2) NMO の脳萎縮と関連するバイオマーカーの研究

末梢血 B 細胞を CD11c^{high}, CD11c^{mid}, CD11c^{low} の 3 分画に分けて B 細胞分画中の頻度を解析した。NMO 患者では、健常者および RRMS 患者と比して、T-bet を高発現する CD11c^{high} B 細胞の頻度が有意に増加していた。投薬の種類、プレドニゾロン (PSL) の内服量と CD11c^{high} B 細胞の頻度との関連は認めなかった。

NMO の臨床像との関連を評価したところ、CD11c^{high} B 細胞の頻度は重症度の指標である EDSS、過去の総再発回数、罹病期間と有意な正の相関を認めたが、疾患活動性の指標である年間再発率 (ARR)、年齢とは相関を認めなかった。また、CD11c^{high} B 細胞の頻度が高い患者では、過去の脳病変の再発回数が有意に多いことが明らかとなった。脳 MRI 画像の評価では、CD11c^{high} B 細胞の頻度は全脳体積、白質および灰白質体積、T2/FLAIR 高信号病変の体積と有意な負の相関を認めた。

D. 考察

CD11c^{high} B 細胞の増加は NMO の再発病態よりも慢性病態を反映し、脳萎縮を伴う慢性炎症に関与している可能性が考えられた。また、CD11c^{high} B 細胞の増加は、RRMS と比較して NMO により特異的であること、NMO の治療内容とは明らかな関係がないことを明らかにした。本研究は後ろ向き研究であり経時的な B 細胞分画の解析を行っていないが、NMO では再発を繰り返し、慢性炎症が持続する過程で CD11c^{high} B 細胞が蓄積していくことも考えられ、前向き研究での評価が今後の課題である。

E. 結論

・RRMS 患者において、NCM は活性化制御性 T 細胞を増加させることで長期寛解に関連する可能性があり、有用な長期寛解の予測マーカーになりうるということが分かった。

・NMO では寛解期であっても末梢血の CD11c^{high}B 細胞の頻度が増加しており、主に脳の慢性炎症と脳萎縮に関与している可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Lin, Y., S. Sakuraba, C. Masikamany, J. Reddy, Y. Tanaka, S. Miyake, and T. Yamamura. Harnessing autoimmunity with dominant self-peptide: Modulating the sustainability of tissue-preferential antigen-specific Tregs by governing the binding stability via peptide flanking residues.

J. Autoimmunity 2023 Sep 14; 140:103094

2) Matsuoka, T., M. Araki, Y. Lin, T. Okamoto, R. Gold, N. Chihara, W. Sato, A. Kimura, H. Tachimori, K.

Miyamoto, S. Kusunoki, and T. Yamamura: Long-term effects of IL-6 receptor blockade therapy on regulatory lymphocytes and neutrophils in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurol: Neuroimmunol Neuroinflamm*

11: e200173. 2024

3) Amano, E., W. Sato, Y. Kimura, A. Kimura, Y. Lin, T. Okamoto, N. Sato, T. Yokota, and T. Yamamura: CD11^{high} B cell expansion is associated with severity and brain atrophy in neuromyelitis optica. *Neurology: Neuroimmunol Neuroinflamm* 11, e200206, 2024

4) Minote, M., W. Sato, K. Kimura, Y. Lin, T. Okamoto, R. Takahashi, and T. Yamamura: High frequency of circulating no-classical monocytes is associated with stable remission in multiple sclerosis. *Immunol Med* (in press), 2024

2. 学会発表

1) 山村 隆：新時代の視神経脊髄炎治療。招待講演。第 61 回日本神経眼科学会総会。東京，2023. 12. 2

2) 山村 隆：特別講演 Involvement of Eomes-expressing cytotoxic Th cells in neurodegenerative disorders. 第 8 回日本骨免疫学会ウインタースクール。長野県。2024. 2. 1

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

該当なし

分担研究報告書

（課題名）日本人多発性硬化症患者における slowly expanding lesion と
疾患活動性・脳萎縮進行の関連性

研究分担者	横田隆徳	東京医科歯科大学脳神経病態学分野教授
共同研究者	横手裕明	東京都立駒込病院脳神経内科
	宮崎雄生	独立行政法人国立病院機構北海道医療センター臨床研究部
	藤盛寿一	東北医科薬科大学脳神経内科
	融衆太	新渡戸記念中野総合病院脳神経内科
	三浦義治	東京都立駒込病院脳神経内科
	新野正明	独立行政法人国立病院機構北海道医療センター臨床研究部
	中島一郎	東北医科薬科大学脳神経内科
	西田陽一郎	東京医科歯科大学脳神経病態学分野

研究要旨

多発性硬化症 (Multiple Sclerosis, MS) は中枢神経を標的とする自己免疫性炎症性脱髄性疾患であり、再発と寛解を繰り返しながら、重篤な身体機能障害や認知機能障害を呈するようになる神経難病である。MSにおける障害進行の背景には、ゆっくり拡大する慢性炎症性病変があるとされ、病理学的に慢性活動性病変として定義されている。この病変を画像的にとらえたものがslowly expanding lesion (SEL) である。本研究では、日本人MSにおけるSELの存在頻度や障害進行・脳萎縮との関連について探索した。99名のrelapse-onset MS患者について解析したところ、 2.0 ± 0.23 年の間にSELは35名 (35.4%) に認められた。SELが0個 (No SEL) とSELが1個 (1 SEL)、2個以上 (≥ 2 SELs) の3群にわけたとき、観察期間中のno evidence of disease activity (NEDA) - 3達成率は、 ≥ 2 SELs群で有意に低く、ロジスティック回帰分析にて背景因子を調整後も有意性は保たれていた。加えて、一般化線形混合モデル (GLMM) を用いた解析では、SEL数は皮質や深部灰白質体積の減少率と有意に逆相関していたが、側脳室や全脳体積の減少率とは相関が認められなかった。以上より、日本人MSにおいてもSELが少なからず存在し、臨床的予後と関連することがわかった。一方、先行研究ではSEL数は中心性脳萎縮と関連するとされていたが、本研究では中心性萎縮ではなく皮質/深部灰白質萎縮と逆相関することが示された。SELはアジア人MSにおいても活動性や障害進行、脳萎縮のバイオマーカーとなりうると考えられた。

A. 研究目的

多発性硬化症 (Multiple Sclerosis, MS) において、慢性活動性病変は病理学的に非活動性の中心部と活性化ミクログリア/マクロファージが集積する周辺部で構成される病変と定義され、長期間かけてゆっくりと拡大すると考えられており、同疾患における慢性炎症を象徴する病変として主に進行型 MS を中心に認められるとされている。近年、この病変を画像的にとらえようとする試みがなされており、slowly expanding lesion (SEL) と命名されている。SELは進行型のみならず、再発寛解型 MS においても同程度認められ、EDSS 増悪とも関連するなど、MSにおける「くすぶり炎症」のバイオマーカーとなりうるとされている。しかし、SEL と脳萎縮の関連についての研究は非常に少なく、不明な点が多い。

さらに、すべての SEL 関連研究は欧米発のものであるため、アジア人 MS における SEL の存在頻度や障害進行、脳萎縮との関連に関する研究は皆無である。本研究の目的は、日本人 MS における SEL の存在頻度と障害進行や研究の少ない脳萎縮との関連について探索することである。

B. 研究方法

2016年4月から2022年9月の間に研究分担者らの所属する施設に通院するrelapse-onset MS患者を対象とし、臨床経過を観察した。観察開始から2年 (± 6 か月) 間の臨床情報と脳MRI画像を抽出し、縦断的な変化を解析した。SELの検出はElliottらの方法 (Elliott et al, 2019) に修正を加えたものを用い、脳容積解析にはFreeSurfer ver. 7.1.1を使

用した。SEL数とno evidence of disease activity (NEDA) -3達成率や脳萎縮率との関連をみるために、背景因子を共変数としたロジスティック回帰分析及び一般化線形混合モデル (GLMM) を用いた解析をおこなった。統計解析にはR version 4.2.2を使用した。

(倫理面への配慮)

研究代表機関である東京医科歯科大学倫理審査委員会をはじめ各研究参加施設倫理審査委員会にて倫理申請が承認され、患者や家族へ十分な説明を行った後にインフォームドコンセントを得て、個人情報の守秘を厳守している。

C. 研究結果

99名のRRMSが解析対象となった。2.0±0.23年の観察期間において、SELは35名 (35.4%) に認められた。SELが0個 (No SEL) とSELが1個 (1 SEL) 、2個以上 (≥2 SELs) の3群にわけたとき、年齢や性別、ベースラインのEDSSなどは似ていたが、SELを認めた群ではT2病変体積が大きい傾向にあった。さらに ≥2 SELs群では他の2群に比し、high-efficacy drugsでの治療率が低い傾向にあった。観察期間中のNEDA-3達成率は、≥2 SELs群で有意に低く、ロジスティック回帰分析にて背景因子を調整後も有意性は保たれていた。加えて、GLMM解析にて、SEL数は皮質や深部灰白質体積の減少率と有意に相関していたが、側脳室や全脳体積の減少率とは相関が認められなかった。

D. 考察

欧米人と同様に日本人MSにおいてもSELが観察され、疾患活動性や脳萎縮進行と相関することがわかった。ただし本研究におけるSELの定

義はElliotらのオリジナルより基準を緩くしており、SEL進展の程度やスピードは兩人種間で異なる可能性がある。また、本研究ではSELが中心性脳萎縮ではなく、皮質/深部灰白質萎縮と有意に逆相関していた。使用したMRI機種や画像解析ソフトの違いに起因するのかもしれないが、臨床との関連を勘案するとより妥当な結果と考えられた。

E. 結論

日本人 MS 患者においても、35.4%の患者でSELが認められた。多変量解析の結果より、SEL数が増えるとNEDA-3達成率は低下し、皮質および深部灰白質体積減少率が増加することがわかった。既報のとおりSELは臨床的予後との関連がみられたが、脳萎縮については先行研究と異なり、中心性萎縮ではなく皮質/深部灰白質萎縮との逆相関が認められた。SELはアジア人MSにおいても活動性や進行のバイオマーカーとなりうると考えられた。

F. 研究発表

現在論文投稿準備中

G. 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
神経免疫疾患領域における難病の医療水準と患者の QOL 向上に資する研究
分担研究報告書

（課題名）重症筋無力症の重症度に影響する因子の検討 -全国疫学調査 2006、2018 の比較--

研究分担者	吉川 弘明	金沢大学 保健管理センター 教授
共同研究者	中村 好一	宇都宮市保健所
	栗山 長門	静岡社会健康医学大学院大学 教授
	村井 弘之	国際医療福祉大学 教授
	野村 芳子	野村芳子小児神経科学クリニック 院長
	酒井 康成	九州大学 准教授
	岩佐 和夫	石川県立看護大学 教授
	古川 裕	金沢医療センター 医長
	松井 真	芳珠記念病院 顧問
	東 昭孝	金沢大学 助教
	桑原 聡	千葉大学 教授

研究要旨

重症筋無力症の重症度に影響する臨床因子について、2006年と2018年の全国疫学調査のデータセットを用いて検討した。2006年の患者数は866人、2018年は1,191人であった。重症度の尺度にはMyasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) clinical classificationを用い、解析因子として、性別、発症年齢、初発症状、検査結果（アセチルコリン受容体抗体、筋特異的カイネース抗体、エドロフォニウムテスト、反復刺激誘発筋電図）、合併症（関節リュウマチ、橋本病、バセドウ病、全身性エリテマトーデス、赤芽球癆）を用いた。2006年と2018年に共通の重症化予測因子としては、球症状、頸部及び四肢の筋力低下、呼吸困難、筋特異的カイネース抗体、反復刺激誘発筋電図陽性があげられたが、2018年の独自要素として女性、胸腺腫合併があった。軽症と関連する因子として、2006年と2018年で眼瞼下垂があった。2006年と2018年では、既に報告されたように患者数、男女比、発症年齢、患者年齢の分布に、大きな変化がある。重症化予測因子についても、2006年と2018年では、若干ではあるが変化が見られる。今後の全国疫学調査では、臨床像の変化についても、注意深く経過を追う必要がある。

A. 研究目的

重症筋無力症（myasthenia gravis, MG）の重症度に影響する因子の変化を、国レベルの規模で調査した検討は少ない。そこで、神経免疫班が2006年、2018年に実施した全国疫学調査のデータセットを用いて、重症度に影響する臨床因子を比較した。

B. 研究方法

神経免疫班が実施した全国疫学調査2006年と2018年のデータセットを用いて解析した。2006年と2018年の調査は、難病疫学研究班の「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル」に従って実施された。重症度の尺度としてMyasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) clinical classificationを用い、解析因子として、性別、発症年齢、初発症状（眼

瞼下垂、複視、顔面筋力低下、球症状、頸部及び四肢の筋力低下、呼吸困難）、アセチルコリン受容体抗体（AChRab）、筋特異的カイネース抗体（MuSKAb）、エドロフォニウムテスト、反復刺激誘発筋電図（RNST）、胸腺腫（Tm）、M合併症（関節リュウマチ、橋本病、バセドウ病、全身性エリテマトーデス、赤芽球癆）について検討した。

（倫理面への配慮）

研究の実施に際しては、金沢大学医学倫理審査委員会の審査を受けた。

C. 研究結果

2006年と2018年のデータセットに関して、それぞれにMGFA clinical classificationを独立変数、先にあげた解析因子を従属変数とした順位ロジ

スティック解析を行った。2006年の患者数は866人、2018年の患者数は1,191人であった。2006年は、高い発症年齢、球症状、頸部及び四肢の筋力低下、呼吸困難、MuSKAb(+)、エドロフオニウムテスト(+)、RNST(+)が、MGFA clinical classificationの重症度と有意に関連があった。2018年の調査では、女性、球症状、頸部及び四肢筋力低下、呼吸困難、MuSKAb(+)、RNST(+)、Tm(+)がMGFA clinical classificationの重症度と関連があった。一方、より軽症なMGFA clinical classificationと有意に関連する因子は、2006年、2018年ともに眼瞼下垂であった。複視は2006年においてのみ、軽症度と有意な関連があった。

D. 考察

重症度と関連する因子は、2006年と2018年でほぼ共通であったが、違いがある因子としては、2006年では高い発症年齢、エドロフオニウムテスト(+)が、2018年では女性とTm(+)が、独自の重症化予測因子であった。既に報告したように、2006年と比較した2018年の疫学調査の特徴は、1) 有病率の増加、2) 患者男女比における女性優位の消失（男性患者と女性患者の数が均衡）、3) 発症年齢の上昇であった。MGの重症度と関連する因子に関しても、2006年と2018年では若干の差異がみられ、MGの病態が次第に変化している可能性が考えられた。

E. 結論

重症度と関連する因子は、2006年と2018年でほぼ共通であったが、2018年では女性とTm(+)が、独自の重症化予測因子であった。今後実施する疫学調査においては、臨床像の変化にも注視する必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Murai Y, Yamashita N, Watanabe M, Nomura Y, Motomura M, Yoshikawa H, Nakamura Y, Kawaguchi N, Onodera H, Araga S, Isobe N, Nagai M, Kira J. Characteristics of myasthenia gravis according to onset-age: Japanese nationwide survey. J Neurol Sci. 305(1-2):97-102, 2011
- 2) Yoshikawa H, Adachi Y, Nakamura Y, Kuriyama N, Murai H, Nomura Y, Sakai Y, Iwasa K, Furukawa Y, Kuwabara S, Matsui M; Taskforce of Validation of Evidence-based Diagnosis and Guidelines, and Impact on Quality of Life (QOL) in Patients with Neuroimmunological Diseases. PLoS One. 17(9):e0274161, 2022
- 3) Yoshikawa H. Autoimmunity to acetylcholine receptor channels. Neurology and Clinical Neuroscience, <https://doi.org/10.1111/ncn3.12659>, 2022.
- 4) Yoshikawa H. Epidemiological study of myasthenia gravis in Japan. Clinical & Experimental Neuroimmunology. 14(1):13-18, 2023

2. 学会発表

- 1) Hiroaki Yoshikawa, Yosikazu Nakamura, Nagato Kuriyama, Hiroyuki Murai, Yasunari Sakai, Yoshiko Nomura, Makoto Matsui, Yumi Adachi, Kazuo Iwasa, Yutaka Furukawa, Satoshi Kuwabara: Changes in the clinical picture of myasthenia gravis-National Epidemiological Survey 2006 and 2018-. 第64回日本神経学会学術大会. 2023.5.31. 東京.

G. 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
神経免疫疾患領域における難病の医療水準と患者の QOL 向上に資する研究
分担研究報告書

（課題名）重症筋無力症の治療方法に関する検討 -全国疫学調査 2006、2018 の比較-

研究分担者	吉川 弘明	金沢大学 保健管理センター 教授
共同研究者	中村 好一	宇都宮市保健所
	栗山 長門	静岡社会健康医学大学院大学 教授
	村井 弘之	国際医療福祉大学 教授
	野村 芳子	野村芳子小児神経科学クリニック 院長
	酒井 康成	九州大学 准教授
	岩佐 和夫	石川県立看護大学 教授
	古川 裕	金沢医療センター 医長
	松井 真	芳珠記念病院 顧問
	東 昭孝	金沢大学 助教
	桑原 聡	千葉大学 教授

研究要旨

重症筋無力症（myasthenia gravis, MG）の治療方法について、2006年と2018年に行われた全国疫学調査のデータセットを用い、12年間における変化を検討した。2006年の患者数は866人、2018年は1,191人であった。2018年では2006年に比べ、タクロリムス、シクロスポリン、大量免疫グロブリン療法の使用頻度が有意に上昇し、経ロステロイド最大投与量と胸腺摘除術施行が有意に低下していた。胸腺摘除術の方法は内視鏡的手術が増加し、2018年においては胸腺腫非合併患者で内視鏡的手術が開胸術を上回っていた。治療前のMG Activities of Daily Living (MG-ADL) scaleは、2006年と2018年で有意差は無かった。治療後のMG-ADL scaleも2006年と2018年で有意差はなく、その中央値はともに低値（3点以下）であった。MGの治療方法は、2006年と2018年で大きく変化したことが、治療成績に関しては2006年と2018年で差がなく、ともに良好であった。

A. 研究目的

2006年に比較して、2018年に実施した重症筋無力症（myasthenia gravis, MG）の全国疫学調査では、患者数増加ならびに患者像変化が明らかになった。しかし、治療状況については十分な検討がなされなかったため、2006年と2018年のデータセットを用いて比較した。

B. 研究方法

神経免疫班が実施した全国疫学調査2006年と2018年のデータセットを用いて解析した。調査は、難病疫学研究班の「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル」に従って実施された。2006年のサンプル数は866人、2018年のサンプル数は1,191人であった。調査項目として、コリンエステラーゼ阻害薬、経ロステロイド薬ならびに投与量、タクロリムス、シクロスポリン、ステロイドパルス療法、血液浄化療法、大量免疫グロブリン療法（IVIg）、胸腺

摘除術につき多変量解析をおこなった。

胸腺摘除術に関しては、開胸式手術と内視鏡的手術に分けて、2006年と2018年の変化をFisher's exact testで解析した。

重症度に関して、2006年と2018年のMG Activities of Daily Living (MG-ADL) scaleを、治療前と治療後で比較した（Wilcoxon-Mann-Whitney test）。

（倫理面への配慮）

研究の実施に際しては、金沢大学医学倫理審査委員会の審査を受けた。

C. 研究結果

2006年と2018年のデータセットを使い、すべての患者と胸腺腫（Tm）合併を除外した患者群に分けて解析を行った。2006年の患者数は866人、2018年の患者数は1,191人であった。すべての患者を対象とした解析では、2018年では2006年に

比べ、タクロリムス使用頻度、シクロスポリン使用頻度、IVIg使用頻度が上昇し、経口ステロイド最大投与量と胸腺摘除術の頻度が有意に低下していることがわかった。Tm(+)では、ほぼ全例が胸腺摘除術を受けているため、Tm(-)だけに絞って同様な解析をしたが、全患者を対象にした解析結果と同様の結果となった。

胸腺摘除術の方法については、Tm(+)群でもTm(-)群においても内視鏡的胸腺摘除術が、2006年に比べ2018年では、有意に増加していることが分かった。

MG-ADL scaleを2006年と2018年で比較したが、治療前と治療後のどちらにおいても、2006年と2018年の間で有意差は無かった。

D. 考察

2011年にタクロリムスのMGに対する有効性が報告された (Yoshikawa H. et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2011)。それに先んじて2009年よりタクロリムスは追加適応を受け、MGに対して日本国内で広く使われるようになった。2018年におけるタクロリムスの使用拡大は、同薬の追加適応取得の影響が大きいと考えられる。

一方、胸腺摘除術の安全性と有効性が報告されたのは2016年のことで (Wolfe, G. et al. N Engl J Med, 2016)、こちらも2018年調査の前のことであるが、胸腺摘除術の割合は2006年に比べて減少していた。Wolfeらの研究で比較された胸腺摘除術は、開胸による拡大胸腺摘除術であったが、現在は内視鏡的手術が普及して、侵襲性は少なくなっている。

さらに2018年には、IVIgの使用頻度が上昇している。一方で、経口ステロイド最大投与量は減少している。

手術前のMG-ADL scaleに関しては、2006年と2018年で差異が無い。治療後のMG-ADL scaleも2006年と2018年で差が無く中央値はともに3点以下で、治療方法に大きな変化があったものの治療成績に変化はなかった。

今回の調査で、胸腺摘除術は少なくともTm(-)群において、内視鏡的手術が主流になってきたことがわかった。侵襲性が少ない内視鏡的胸腺摘除術の施行率が高まれば、MG全体の予後の上でも改善が期待できるのではないかと考えられた。

E. 結論

2006年と2018年の治療の比較では、2018年においてタクロリムス、シクロスポリン、IVIg

の使用頻度が有意に上昇し、経口ステロイド最大投与量と胸腺摘除術施行が有意に低下していた。また、胸腺摘除術の方法では、内視鏡的手術が増加した。

一方、治療前のMG-ADL scaleは2006年と2018年とで差が無かったが、治療後においても両年で差が無く、ともにその中央値は3点以下であった。総合的なMGの予後は、2006年と2018年で変わりがないと考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Murai Y, Yamashita N, Watanabe M, Nomura Y, Motomura M, Yoshikawa H, Nakamura Y, Kawaguchi N, Onodera H, Araga S, Isobe N, Nagai M, Kira J. Characteristics of myasthenia gravis according to onset-age: Japanese nationwide survey. J Neurol Sci. 305(1-2):97-102, 2011
- 2) Yoshikawa H, Adachi Y, Nakamura Y, Kuriyama N, Murai H, Nomura Y, Sakai Y, Iwasa K, Furukawa Y, Kuwabara S, Matsui M; Taskforce of Validation of Evidence-based Diagnosis and Guidelines, and Impact on Quality of Life (QOL) in Patients with Neuroimmunological Diseases. PLoS One. 17(9):e0274161, 2022
- 3) Yoshikawa H. Autoimmunity to acetylcholine receptor channels. Neurology and Clinical Neuroscience, <https://doi.org/10.1111/ncn3.12659>, 2022.
- 4) Yoshikawa H. Epidemiological study of myasthenia gravis in Japan. Clinical & Experimental Neuroimmunology. 14(1):13-18, 2023

2. 学会発表

- 1) Hiroaki Yoshikawa, Yosikazu Nakamura, Nagato Kuriyama, Hiroyuki Murai, Yasunari Sakai, Yoshiko Nomura, Makoto Matsui, Yumi Adachi, Kazuo Iwasa, Yutaka Furukawa, Satoshi Kuwabara: Changes in the clinical picture of myasthenia gravis-National Epidemiological Survey 2006 and 2018-. 第64回日本神経学会学術大会. 2023.5.31. 東京.

G. 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

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
新野正明, 磯部紀子, 荒木学, 大橋高志, 岡本智子, 荻野美恵子, 奥野龍禎, 越智博文, 河内泉, 清水優子, 高橋和也, 竹内英之, 田原将行, 千原典夫, 中島一郎, 他		「多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害診療ガイドライン2023」作成委員会	多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害診療ガイドライン2023	医学書院	東京	2023年	

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
松井尚子, 田中恵子, 和泉唯信	スティッフパーソン症候群	Brain and Nerve	75(6)	749-754	2023
清水優子	妊娠と脱髄疾患およびその類似疾患	Brain and Nerve	75(9)	1005-1014	2023
清水優子	重症筋無力症 update 妊娠と出産	CLINICAL NEUROSCIENCE	41(11)	1500-1502	2023
清水優子	産前産後の慢性疾患のケアーてんかん、免疫性神経疾患を中心に。	日本医師会雑誌	152(6)	631-636	2023
清水優子	特集 1 神経免疫疾患一病態から最新治療まで 視神経脊髄炎関連疾患の治療	脳神経内科	100(1)	41-50	2024
宮崎雄生, 新野正明, 高橋恵里, 佐藤智香, 長沼亮滋, 網野 格, 秋本幸子, 南 尚哉, 菊地誠志.	多発性硬化症患者の神経障害を評価するスマートフォン・アプリケーションの予備的研究.	北海道医療センター医学雑誌	1	In press	2024

Matsui N, Tanaka K, Ishida M, Yamamoto Y, Matsubara Y, Saika R, Iizuka T, Nakamura K, Kuriyama N, Matsui M, Arisawa K, Nakamura Y, Kaji R, Kuwabara S, <u>Izumi Y</u> ; Japanese SPS Study	Prevalence, clinical profiles, and prognosis of Stiff-person syndrome in Japanese nationwide survey.	Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm	10(6)	e200165.	2023
<u>Uzawa A</u> , Ozawa Y, Yasuda M, Onishi Y, Akamine H, <u>Kuwabara S</u> .	Minimal symptom expression achievement over time in generalized myasthenia gravis	Acta Neurol Belg.	123(3)	979-982.	2023
<u>Uzawa A</u> , Suzuki S, <u>Kuwabara S</u> , Akamine H, Onishi Y, Yasuda M, Ozawa Y, Kawaguchi N, Kubota T, Takahashi M P, Suzuki Y, Watanabe G, Kimura T, Sugimoto T, Samukawa M, Minami N, Masuda M, Konno S, Nagane Y, Utsugisawa K.	Effectiveness of early cycles of fast-acting treatment in generalised myasthenia gravis	J Neurol Neurosurg Psychiatry	94(6)	467-473	2023
Ozawa Y, <u>Uzawa A</u> , Onishi Y, Yasuda M, Kojima Y, <u>Kuwabara S</u> .	Activation of the classical complement pathway in myasthenia gravis with acetylcholine receptor antibodies.	Muscle Nerve.	68(5)	798-804	2023
Yasuda M, <u>Uzawa A</u> , Ozawa Y, Onishi Y, Akamine H, <u>Kuwabara S</u> .	Serum cytokine profiles in myasthenia gravis with anti-muscle-specific kinase antibodies	J Neuroimmunol.	384	578205	2023

Yasuda M, <u>Uzawa A</u> , <u>Kuwabara S</u> , Suzuki S, Akamine H, Onishi Y, Ozawa Y, Kawaguchi N, Kubota T, Takahashi MP, Suzuki Y, Watanabe G, Kimura T, Sugimoto T, Samukawa M, Minami N, Masuda M, Konno S, Nagane Y, Utsugisawa K.	Clinical features and outcomes of patients with muscle-specific kinase antibody-positive myasthenia gravis in Japan	J Neuroimmunol.	384	578241	2023
<u>Uzawa A</u> , Mori M, Masuda H, Uchida T, Muto M, Ohtani R, Aoyama S, <u>Kuwabara S</u> .	Long-term disability progression in aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder: a retrospective analysis of 101 patients.	J Neurol Neurosurg Psychiatry			2024inpress
Nakajima A, Yanagimura F, Saji E, Shimizu H, Toyoshima Y, Yanagawa K, Arakawa M, Hokari M, Yokoseki A, Wakasugi T, Okamoto K, Takebayashi H, Fujii C, Itoh K, Takei Y, Ohara S, Yamada M, Takahashi H, Nishizawa M, Igarashi H, Kakita A, Onodera O, <u>Kawachi I</u>	Stage-dependent immunity orchestrates AQP4 antibody-guided NMOSD pathology: A role for netting neutrophils with resident memory T cells <i>in situ</i>	Acta Neuropathologica	147(1)	76 (page23)	2024 (in press-2023)
Mouri N, <u>Koike H</u> , Fukami Y, Takahashi M, Yagi S, Furukawa S, Suzuki M, Kishimoto Y, Murate K, Nukui T, Yoshida T, Kudo Y, Tada M, Higashiyama Y, Watanabe H, Nakatsuji Y, Tanaka F, Katsuno M.	Granuloma, vasculitis, and demyelination in sarcoid neuropathy.	Eur J Neurol	31(1)	e16091	2024

Fukami Y, Iijima M, Koike H, Yagi S, Furukawa S, Mouri N, Ouchida J, Murakami A, Iida M, Yokoi S, Hashizume A, Iguchi Y, Imagama S, Katsuno M.	Autoantibodies Against Dihydrolipoamide S-Acetyltransferase in Immune-Mediated Neuropathies.	Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm	11(2)	e200199	2024
Kondo A, Ikeguchi R, Kitagawa K, Shimizu Y.	Disease activity and progression Disease Activity and Progression of Disability in Multiple Sclerosis Patients Aged Over 50 With or Without Disease-Modifying Drug Treatment: A Retrospective Cohort Study.	Cureus	15(12)	e49927、	2023
Fujimori J, Nakashima I.	Early-stage volume losses in the corpus callosum and thalamus predict the progression of brain atrophy in patients with multiple sclerosis.	J Neuroimmunol	387	578280	2024
Akaishi T, Fujimori J, Nakashima I.	Enlarged choroid plexus in multiple sclerosis is associated with increased lesion load and atrophy in white matter but not gray matter atrophy.	Mult Scler Relat Disord	82	105424	2024
Akaishi T, Fujimori J, Nakashima I.	Basal Ganglia Atrophy and Impaired Cognitive Processing Speed in Multiple Sclerosis.	Cureus	16(1)	e52603	2024
Nakamura M, Ogawa R, Fujimori J, Uzawa A, Sato Y, Nagashima K, Kuriyama N, Kuwabara S, Nakashima I.	Epidemiological and clinical characteristics of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease in a nationwide survey.	Mult Scler	29	530-539	2023
Akaishi T, Takahashi T, Misu T, Fujihara K, Nakashima I, Aoki M.	Time-Dependent Analysis of Sicca Symptoms and Anti-Ro/SSA and Anti-La/SSB Antibodies in Patients with AQP4-IgG-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder.	Tohoku J Exp Med	260(3)	215-221	2023

Akaishi T, Misu T, Fujihara K, Nakaya K, Nakaya N, Nakamura T, Kogure M, Hatanaka R, Itabashi F, Kanno I, Kaneko K, Takahashi T, Fujimori J, Takai Y, Nishiyama S, Ishii T, Aoki M, <u>Nakashima I</u> , Hozawa A.	White blood cell count profiles in anti-aquaporin-4 antibody seropositive neuromyelitis optica spectrum disorder and anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease.	Sci Rep	13(1)	6481	2023
Hirosawa H, Maesaka H, Matsuda N, Nukui T, Nakane S, <u>Nakatsuji Y</u> .	Paraneoplastic cerebellar degeneration after improvement of Lambert–Eaton myasthenic syndrome	Neurol Clin Neurosci	12	118-120	2024
Motegi H, Kufukihara K, Kitagawa S, Sekiguchi K, Hata J, Fujiwara H, Jinzaki M, Okano H, Nakamura M, Iguchi Y, <u>Nakahara J</u> .	Non-lesional white matter changes depicted by q-space diffusional MRI correlate with clinical disabilities in multiple sclerosis.	J Neurol Sci	456	122851	2024
Miyazaki Y, Sakushima K, <u>Niino M</u> , Takahashi E, Oiwa K, Naganuma R, Amino I, Akimoto S, Minami N, Yabe I, Kikuchi S.	Smoking and younger age at onset in anti-acetylcholine receptor antibody-positive myasthenia gravis.	Immunol Med	46(2)	77-83	2023
Akaishi T, Misu T, Fujihara K, Nakaya K, Nakaya N, Nakamura T, Kogure M, Hatanaka R, Itabashi F, Kanno I, Kaneko K, Takahashi T, Fujimori J, Takai Y, Nishiyama S, Ishii T, Aoki M, Nakashima I, Hozawa A	White blood cell count profiles in the acute phase of AQP4-IgG seropositive NMOSD and MOG-IgG-associated disease	Sci Rep	13	6481	2023

Akaishi T, Takahashi T, Misu T, <u>Fujihara K</u> , Nakashima I, Aoki M	Time-Dependent Analysis of Sicca Symptoms and Anti-Ro/SSA and Anti-La/SSB Antibodies in Patients with AQP4-IgG-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder	Tohoku J Exp Med	260	215-221	2023
Aotsuka Y, <u>Misawa</u> S, Suichi T, Shibuya K, Nakamura K, Kano H, Otani R, Morooka M, Ogushi M, Nagashima K, Sato Y, Kuriyama N, <u>Kuwabara S.</u>	Prevalence, Clinical Profiles, and Prognosis of CIDP in Japanese Nationwide Survey: Analyses of 1,257 Diagnosis-Confirmed Patients.	Neurology.	102(6)	e209130	2024
Aotsuka Y, Misawa S, Suichi T, Shibuya K, Nakamura K, Kano H, Otani R, Morooka M, Ogushi M, Nagashima K, Sato Y, Kuriyama N, Kuwabara S.	Prevalence and clinical profiles of anti-myelin-associated glycoprotein neuropathy in Japan: A nationwide survey study of 133 patients.	Eur J Neurol.	31(5)	e16249	2024
<u>Murai H</u> , Utsugisawa K, Motomura M, Imai T, Uzawa A, Suzuki S.	The Japanese clinical guidelines 2022 for myasthenia gravis and Lambert–Eaton myasthenic syndrome.	Clin Exp Neuroimmunol	14(1)	19-27	2023

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人千葉大学

所属研究機関長 職 名 学長代行

氏 名 中谷 晴 昭

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 神経免疫疾患領域における難病の医療水準と患者のQOL向上に資する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学研究院 ・ 教授

(氏名・フリガナ) 桑原 聡・クワバラ サトシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒ ☐	☒	千葉大学	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐ ☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	☐ ☒	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 6 年 3 月 7 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京女子医科大学
所属研究機関長 職 名 学長
氏 名 丸 義朗

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 神経免疫疾患領域における難病の医療水準と患者のQOL向上に資する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部 ・ 准教授
(氏名・フリガナ) 石垣 景子 ・ イシガキ ケイコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(※3)	☒	☐	☒	東京女子医大	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐	☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	☐	☒	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。
(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由 :)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関 :)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由 :)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容 :)

(留意事項) ・ 該当する口にチェックを入れること。
・ 分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 徳島大学

所属研究機関長 職 名 学 長

氏 名 河 村 保 彦

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 神経免疫疾患領域における難病の医療水準と患者のQOL向上に資する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医歯薬学研究部・教授

(氏名・フリガナ) 和泉 唯信・イズミ ユイシン

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒ ☐	☒	徳島大学	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐ ☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	☐ ☒	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 6 年 3 月 31 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人九州大学

所属研究機関長 職 名 総長

氏 名 石橋 達朗

次の職員の令和 5 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 神経免疫疾患領域における難病の医療水準と患者の QOL 向上に資する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学研究院・教授

(氏名・フリガナ) 磯部 紀子・イソベ ノリコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒	☐	☒	九州大学病院	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐	☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：人を対象とする医学系研究に関する倫理指針)	☒	☐	☒	九州大学病院	☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関における COI の管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究機関における COI 委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係る COI についての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究に係る COI についての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 6年 3月 1日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人千葉大学

所属研究機関長 職 名 学長代行

氏 名 中谷 晴 昭

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 神経免疫疾患領域における難病の医療水準と患者のQOL向上に資する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部附属病院 ・ 助教

(氏名・フリガナ) 鶴沢 顕之 ・ウザワ アキユキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒ ☐	☒	千葉大学	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐ ☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	☐ ☒	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 6 年 4 月 9 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国際医療福祉大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 鈴木 康裕

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 神経免疫疾患領域における難病の医療水準と患者のQOL向上に資する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部脳神経内科・教授

(氏名・フリガナ) 荻野 美恵子・オギノ ミエコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☐ 有 ☒ 無	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ 有 ☒ 無	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐ 有 ☒ 無	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	☐ 有 ☒ 無	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 埼玉医科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 竹内 勤

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 神経免疫疾患領域における難病の医療水準と患者のQOL向上に資する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 脳神経内科・教授
- (氏名・フリガナ) 海田 賢一・カイダ ケンイチ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒ ☐	☒	埼玉医科大学総合医療センター	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐ ☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	☐ ☒	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人新潟大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 牛木 辰男

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 神経免疫疾患領域における難病の医療水準と患者のQOL向上に資する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医歯学総合研究科 准教授
(氏名・フリガナ) 河内泉 (カワチ イズミ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒	☐	☒	新潟大学	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐	☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	☐	☒	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。
(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和6年3月14日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 佐賀大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 兒玉 浩明

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 神経免疫疾患領域における難病の医療水準と患者のQOL向上に資する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 教育研究院医学域医学系・教授
- (氏名・フリガナ) 小池 春樹・コイケ ハルキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒ ☐	☒	佐賀大学	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐ ☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	☐ ☒	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 慶應義塾大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 伊藤 公平

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 神経免疫疾患領域における難病の医療水準と患者のQOL向上に資する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・教授

(氏名・フリガナ) 佐藤 泰憲・サトウ ヤスノリ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☐ 有 ☒ 無	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ 有 ☒ 無	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐ 有 ☒ 無	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	☐ 有 ☒ 無	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 6 年 4 月 17 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京女子医科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 丸 義朗

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 神経免疫疾患領域における難病の医療水準と患者のQOL向上に資する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・教授

(氏名・フリガナ) 清水優子・シミズユウコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒	☐	☒	東京女子医科大学	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐	☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	☐	☒	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 学校法人国際医療福祉大学

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 高木 邦格

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 神経免疫疾患領域における難病の医療水準と患者のQOL向上に資する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 国際医療福祉大学・医学部・教授

(氏名・フリガナ) 竹内 英之 (タケウチ ヒデユキ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒	☐	☒	横浜市立大学、国際医療福祉大学	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐	☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	☐	☒	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立病院機構 宇多野病院

所属研究機関長 職 名 院長

氏 名 澤田 秀幸

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 神経免疫疾患領域における難病の医療水準と患者のQOL向上に資する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 臨床研究部・医長

(氏名・フリガナ) 田原 将行・タハラ マサユキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒ ☐	☒	宇多野病院生命倫理委員会	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐ ☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	☐ ☒	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和6年 3月15日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東北医科薬科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 大野 勲

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 神経免疫疾患領域における難病の医療水準と患者のQOL向上に資する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・教授

(氏名・フリガナ) 中島 一郎・ナカシマ イチロウ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒ ☐	☒	東北医科薬科大学病院	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐ ☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	☐ ☒	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人富山大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 齋 藤 滋

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 神経免疫疾患領域における難病の医療水準と患者のQOL向上に資する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 学術研究部医学系脳神経内科 教授
- (氏名・フリガナ) 中辻 裕司・ナカツジ ユウジ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒	☐	☒	富山大学臨床・疫学研究等に関する倫理審査委員会	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐	☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	☐	☒	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。
(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 金沢医科大学
所属研究機関長 職 名 学長
氏 名 宮澤 克人

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 神経免疫疾患領域における難病の医療水準と患者のQOL向上に資する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・学内講師
(氏名・フリガナ) 中西恵美・ナカニシ メグミ
4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☐	☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐	☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	☐	☒	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。
(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 慶應義塾大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 伊藤 公平

次の職員の令和 5 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 神経免疫疾患領域における難病の医療水準と患者の QOL 向上に資する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部内科学教室(神経)・教授
(氏名・フリガナ) 中原 仁・ナカハラ ジン

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒	☐	☒	慶應義塾大学医学部	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐	☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	☐	☒	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

- (※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。
- (※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容:)

- (留意事項)
- ・該当する□にチェックを入れること。
- ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名：国立病院機構 北海道医療センター

所属研究機関長 職 名：院 長

氏 名：長尾 雅悦

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 神経免疫疾患領域における難病の医療水準と患者のQOL向上に資する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 臨床研究部・部長
- (氏名・フリガナ) 新野 正明・ニイノ マサアキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒ ☐	☒	国立病院機構 北海道医療センター	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐ ☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	☐ ☒	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容：)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 帝京大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 沖永 佳史

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 神経免疫疾患領域における難病の医療水準と患者のQOL向上に資する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・病院教授
(氏名・フリガナ) 畑中裕己・ハタナカユウキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒	☐	☐	帝京大学医学系研究倫理委員会	☒
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐	☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	☐	☒	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

倫理申請の再審査が必要となり0926-5から0222-4に新規申請し直したため、審査承認後解析を行います。

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 一般財団法人脳神経疾患研究所

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 渡邊 貞義

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 神経免疫疾患領域における難病の医療水準と患者のQOL向上に資する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 多発性硬化症・視神経脊髄炎センター・センター長
- (氏名・フリガナ) 藤原 一男 ・ フジハラ カズオ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☐	☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐	☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	☐	☒	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。
(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☐ 無 ☒ (無の場合は委託先機関 (一財) 脳神経疾患研究所倫理委員会)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 6 年 3 月 1 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人千葉大学

所属研究機関長 職 名 学長代行

氏 名 中谷 晴 昭

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 神経免疫疾患領域における難病の医療水準と患者のQOL向上に資する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部附属病院 ・ 准教授

(氏名・フリガナ) 三澤 園子・ミサワ ソノコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒	☐	☒	千葉大学	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐	☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	☐	☒	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和6年3月31日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国際医療福祉大学

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 高木 邦格

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 神経免疫疾患領域における難病の医療水準と患者のQOL向上に資する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・教授

(氏名・フリガナ) 村井 弘之・ムライ ヒロユキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒ ☐	☒	国際医療福祉大学	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐ ☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	☐ ☒	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和6年4月3日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 長崎総合科学大学

所属研究機関長 職 名 学 長

氏 名 黒 川 不 二 雄

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 神経免疫疾患領域における難病の医療水準と患者のQOL向上に資する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 工学研究科 ・ 教授

(氏名・フリガナ) 本 村 政 勝 ・ モトムラ マサカツ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒ ☐	☒	長崎総合科学大学	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐ ☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	☐ ☒	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容：)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和6年3月21日

国立保健医療科学院長 殿

国立研究開発法人
機関名 国立精神・神経医療研究センター

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 中込 和幸

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 神経免疫疾患領域における難病の医療水準と患者のQOL向上に資する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 神経研究所 ・ 特任研究部長
(氏名・フリガナ) 山村 隆 (ヤマムラ タカシ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒ ☐	☒	国立精神・神経医療研究センター	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐ ☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	☐ ☒	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人東京医科歯科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 田 中 雄 二 郎

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 神経免疫疾患領域における難病の医療水準と患者のQOL向上に資する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医歯学総合研究科 ・ 教授
(氏名・フリガナ) 横田 隆徳 ・ ヨコタ タカノリ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒	☐	☒	東京医科歯科大学	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐	☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	☐	☒	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。
(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・ 該当する□にチェックを入れること。
・ 分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人金沢大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 和田 隆志

次の職員の令和 5 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 神経免疫疾患領域における難病の医療水準と患者の QOL 向上に資する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 保健管理センター・教授

(氏名・フリガナ) 吉川 弘明・ヨシカワ ヒロアキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒ ☐	☒	金沢大学医学倫理審査委員会	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐ ☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	☐ ☒	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。