

令和 4 年 6 月 28 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08037

研究課題名(和文)自己抗体に起因する睡眠覚醒障害と精神疾患の病態の解明

研究課題名(英文) Pathogenesis of Sleep-Wake Disorders and Psychiatric Disorders Caused by Autoantibodies

研究代表者

神林 崇 (Kanbayashi, Takashi)

筑波大学・国際統合睡眠医科学研究機構・教授

研究者番号：50323150

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：ナルコレプシー(NA)の病態を探る目的のため症候性の過眠症の症例においてもオレキシン値の測定を続けている。頻度が高いのはAQP4抗体とMOG抗体による視神経脊髄炎(NMO)である。140例の脱髄性疾患の症例が集まり、多発性硬化症(MS)60例、NMO80例である。うちAQP4抗体陽性が72例、MOG陽性が8例であった。抗NMDAR抗体による精神症状に関しても、自己抗体により、精神症状が惹起されることは大きな発見であり、1年間での有病率の検討を行ったが200例の入院に1例の陽性例の割合であった。精神科での有病率の報告はこれまでになされておらず、臨床データを継続して集めている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ナルコレプシー(NA)はオレキシン神経の脱落で発症することが明らかとなり、免疫機序が働いていることは間違いないが、その機序は明らかでは無い。病態を探る目的のため症候性と考えられる過眠症の症例においてもオレキシン値の測定を続けている。頻度が高いのはAQP4抗体とMOG抗体による視神経脊髄炎(NMO)が筆頭である。原疾患の治療により過眠症も改善する場合が多い。Ma2抗体による症例も存在する。NAの治療中にNMDAR脳炎を発症する症例は散見される。両疾患の共通の基盤にはBBBの脆弱性があるのではと想定している。NMDAR抗体の検討では、精神科の入院患者では0.5%程度の陽性率であった。

研究成果の概要(英文)：Narcolepsy (NA) was shown to be caused by loss of orexin neurons in 2000. 90% of patients are positive for HLA-DR\*1501 and DQB1\*0602, indicating that an immune mechanism is involved, but the mechanism of orexin loss is not clear. To investigate the pathogenesis of idiopathic NA, we have continued to measure orexin levels in patients with hypersomnia, which is considered to be symptomatic. The most frequent cases are neuromyelitis optica (NMO) caused by AQP4 and MOG antibodies. Hypersomnia often improves with treatment of the underlying disease. Less frequently, cases with Ma2 antibodies have also been reported. In the search for the cause of hypersomnia in elderly patients, we found Ma2 antibodies and testicular tumors, but hypersomnia did not improve after removal of the tumors. We assume that BBB vulnerability may be the basis of both diseases. In our study of NMDAR antibodies, the positivity rate was about 0.5% in psychiatric inpatients.

研究分野：睡眠覚醒障害

キーワード：ナルコレプシー オレキシン 視神経脊髄炎 NMDA受容体脳炎

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

[1] 2000年までは睡眠・覚醒障害の診断のために有用な生化学的なマーカーは無く、診断は多大な労力と熟練を要する睡眠ポリグラフ検査と臨床症状のみに基づいてなされてきた。髄液オレキシン値は非常に有望な客観的指標であり、本態性ナルコレプシーに関してはその有用性が明らかにされている。視床下部の占拠性病変による症候性の過眠症としては、自己免疫性神経疾患である多発性硬化症(MS)や急性散在性脳脊髄炎(ADEM)や特に視神経脊髄炎(NMO)で高頻度である(Kanbayashi2009,2016)。視床下部の正中部に病変が存在する機序は不明であったが、この部位がアクアポリン4(AQP4)の分布のパターンの一貫しており、抗AQP4抗体により障害されることが明らかになった(Pittcock2006)。同時にオレキシン神経系も障害されて、過眠症状が起こることも判明した(Kanbayashi2009)。

[1-2] NMDAR 脳炎は、若年女性に好発する自己免疫性の卵巣奇形腫関連の傍腫瘍性脳炎である(Dalmau2007)。感冒様症状の後、精神運動興奮や妄想様の言動、緊張病性昏迷を呈するため、精神科への入院となることが多い。その後にはけいれん発作や意識レベルの低下、中枢性の低換気、呼吸不全、自律神経症状、不随意運動など多彩な身体症状を呈する。この経過がこれまでに「悪性(致死性)緊張病」と呼ばれていたケースと類似点が多く、これらの中にNMDAR 脳炎の患者が存在したと考えている(Tsutsui, Kanbayashi, 2012, 2017)。本疾患は、自然経過にて改善が認められた症例も確認されており、身体症状が重篤でない群については緊張病として加療が行われている症例があるものと推測する。抗NMDAR抗体は、奇形腫に発現した受容体に対する抗体がBBBを通過して、脳障害を生じるものと推定される(前頁の図)。しかしながら、上述の症候性の過眠症や精神症状に対して、神経抗体の検討はほとんどなされていない。

[2] 認知症に関しては、オレキシン値が200pg/ml以上の正常範囲である場合がほとんどであり、過眠症状と関連が無いために(Yasui, Kanbayashi, 2006, Asai, Kanbayashi, 2009)、これまで検討を進めてこなかったが、最近になりAやtauとオレキシン値の関連を示す報告が相次ぎ、当科にても検討を開始した。アルツハイマー病(AD)患者において、MMSEとオレキシン値の正の相関が認められており(n=27)、認知症状が重篤なほど、オレキシン値が低値との結果であった(清水、神林、老年医学会2018)。ADの病勢の強いほど、オレキシン細胞は減少が大きいと考えている。対照的にレビー小体型認知症(LBD)の患者では、オレキシン値とレム睡眠関連行動障害(RBD)の重症度に有意な正の相関が認められた(n=16)。オレキシン神経が減っている方が、REM睡眠に容易に移行するので、不全型のREM睡眠であるRBDはむしろ少ないと考えている。ADにおいてはオレキシン高値にて認知症状が軽度、LBDにおいては、オレキシン高値にてRBDが重症との乖離した結果となった。同様の結果はこれまでに報告されておらず、認知症治療に向けて、貴重な知見になると考えられ、より一層の検討が必要である。

### 2. 研究の目的

[1]自己抗体(抗AQP4, 抗MOG, 抗Ma2抗体)に起因するオレキシン神経の障害による過眠症を検討し、NMDA受容体(R)抗体による精神症状の病態を明らかにすること。[2]アルツハイマーとレビー小体型認知症におけるオレキシン神経系の症状への関与の検討を行う。自己抗体による睡眠覚醒と精神疾患の概念を確立し、睡眠を改善することにより認知症の発症を遅らせる方策を確立する。

### 3. 研究の方法

[1] MS, NMO や ADEM によって視床下部が障害された 2 次性の過眠症の症例を集めて、臨床症状の検討、髄液オレキシン値の測定、抗 AQP4, 抗 MOG, 抗 Ma2, 抗 NMDAR 抗体の検索を行う。MS のサブタイプである NMO にて、抗 AQP4 抗体が陽性であることが明らかとなり、その分布は第三脳室周囲等にあることで、過眠症が起こる機序の一端が判明したと考えている。これまでに行った 50 例の検討にて、NMO でも抗 AQP4 抗体が陰性の場合があり、抗 MOG 抗体を測定して、過眠症の原因となる自己抗体の検討を行う。抗 Ma2 抗体による症候性のナルコレプシーの症例も最近経験しており、同抗体の検索も行う。

抗 NMDAR 抗体による精神症状が疑われる症例について、当院と関連病院で、抗 NMDAR 抗体測定を行う。Dalmau の測定方法と同じ cell-based assay の手法を用いている新潟大にて測定を依頼する。また、同様な精神症状をもたらす可能性のある VGKC 複合体抗体等も Cosmic 社に依頼して測定する。

[2] 認知症の患者で、臨床症状を把握すると共に、オレキシン値を測定して、症状との関連を検討して行く。AD と LBD 以外の認知症においても、オレキシン値、A $\beta$ 、tau 等の測定を行う。AD で不眠がある場合には、レム睡眠を増やすオレキシン・アンタゴニストを投与して、経過を観察する。また LBD で RBD がある場合には、レム睡眠を減らすクロナゼパムに保健適応があり、現行のオレキシン・アンタゴニストでは効果が弱い、新薬が出た場合には、有効性を確認したいと考えている。

### 4. 研究成果

#### [1] オレキシン神経障害による過眠症の検討

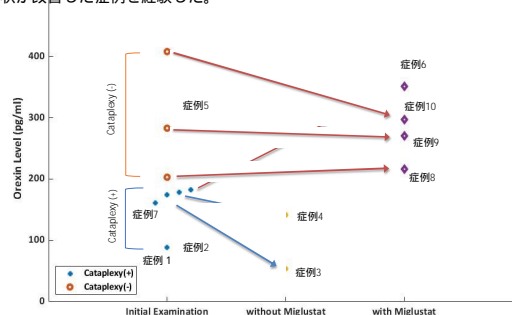
MS と NMO において計 140 例の症例を継続的に集めて、検討を続けている。MS は 60 例、NMO は 80 例である。MS では視床下部に病変のある症例は稀であり、オレキシン値も正常範囲であった。NMO では視床下部病変を認める症例が大部分であり、AQP4 抗体の陽性例が 72 例、MOG 抗体の陽性例が 8 例であった。AQP4 抗体陽性例は、20 代～30 代の女性が大部分であり、MOG 抗体の陽性例は小児例が多く、男女比はおおよそ半々であった。AQP4 抗体の陽性例でのオレキシン値は低値(<110pg/ml) : 中間値(110-200pg/ml) : 正常値(>200pg/ml)の割合が 1 : 2 : 1 であり、中間値の割合が多かった。また MOG 抗体の陽性例では低値例は無く、中間値 : 正常値が 1 : 1 の割合であり、過眠症状も幾分軽症であった。加療により過眠の症状も含めて改善しており、改善後に再度の髄液採取が可能であった症例では正常値に回復している。

60 才代の子宮内腫瘍肉腫の方に免疫チェックポイント療法としてペムプロリズマブを投与したところ、脱力発作のあるナルコレプシーが発症して、オレキシン値も中間値まで低下した報告をおこなった (Natori, 2020)。

Niemann-Pick type C (NPC) は症候性のナルコレプシーを来す遺伝性の疾患であり、コレステロールの代謝障害が原因とされている(右図)。有効な治療法がなかったが、近年ミグルスタットが治療法として認可されている。今回の 10 症例の

Transitions of CSF orexin levels in initial and follow up examinations of NPC (Imanishi 2020)

NPCは症候性ナルコレプシーを来す疾患として知られてはいたが、カタプレキシーのある症例ではオレキシン値も中程度に低下していることが明らかになった。NPCによるカタプレキシーは思春期前の小児期に認められる場合が多く、早期診断と治療開始に繋がる可能性がある。ミグルスタット治療によりカタプレキシーとオレキシン値を含むNPCの症状が改善した症例を経験した。



検討では、本態性のナルコレプシーではオレキシン 110pg/ml 以下の低値で脱力発作を来すが、NPC では、200pg/ml 以下の低下でも発作が認められた（健常人 300pg/ml 程度）。また未治療の場合には次第にオレキシンが低下するが、ミグルスタットを使用した場合には低下がないか回復が認められ、脱力発作の改善も認められた。良好な予後のためには早期診断が重要になるが、2 才から 10 才位の幼少期に情動脱力発作が発症する場合には NPC の割合が高いので、発作を疑うと共にオレキシンの測定を併用して早期診断に繋げることが重要となる（Imanishi, 2020）。

NMDA 受容体脳炎に関しては、まずは「非定型精神病」との異同の検討を行った。

1942 年に満田久敏が「非定型精神病」の概念を提唱している。満田は症候群の統合失調症の中にさまざまな原因による異種の疾患が含まれることを想定し、定型(典型的統合失調症)の臨床特徴とは異なり、非定型(非典型的統合失調症)の特徴を持った一群を非定型精神病と名付けた。さらに、定型精神病と非定型精神病が遺伝学的に異なることを明らかにし、統合失調症症候群が少なくとも定型群と非定型群に分けられることを示した。非定型精神病の臨床的特徴は、急性発症である点、単回性でも反復性でも機能低下などの後遺症は最小限である点、意識変容や昏迷などの意識変化をもたらす、気分障害が見られる点である。また、女性に多く、脳波異常や発熱が見られることもある。治療にはステロイドや電気けいれん療法を用いることがあり、有効性が認められる。このような非定型精神病の臨床的特徴は、抗 NMDA 受容体抗体脳炎に類似している。満田が記載した非定型精神病患者のカタトニア（緊張病）タイプ 8 症例が、抗 NMDA 受容体抗体脳炎の症状をどの程度満たすのかを検討した。その結果、全 8 例に抗 NMDA 受容体抗体脳炎によく見られる 6 つの症状のうち 4 つ以上の症状が認められたことから、満田の非定型精神病にはやはり抗 NMDA 受容体抗体脳炎が含まれている可能性が高いと考えた（Komagamine, 2021）。

上述の通り抗 NMDAR 抗体などの自己抗体により、精神症状が惹起されることは大きな発見であり、精神科での有病率の検討は喫緊の課題であった。秋田大と岡山県精神科医療センターの症例に絞って、1 年間の有病率の検討を行った（右表）。精神科での有病率の報告はこれまでになされておらず、臨床データを継続的に集めている。1 年間の統

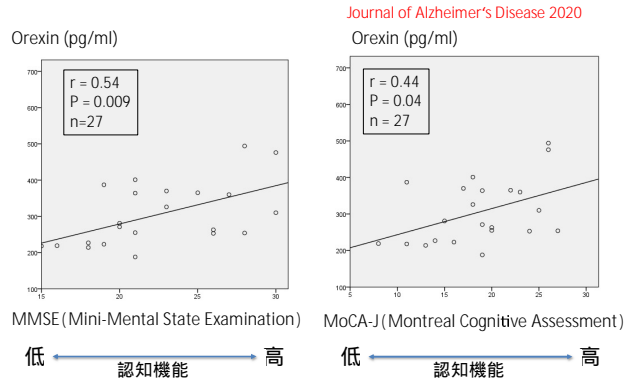
NMDAR	Akita University Psychiatry Department					Okayama Psychiatric Medical center				
	No. of cases	f:m	CSF	f:m	positive case	No. of cases	f:m	CSF	f:m	positive case
total	342	256:86*	58		3 (f)	387	209:178	21	(11:8)	2
brief psychotic disorder	23	(14:9)	4	(3:1)	0	4	(2:2)	0	0	0
Schizophrenia	240	(179:61)	24	(21:3)	1	224	(97:127)	14	(6:8)	0
schizoaffective	26	(22:4)	11	(9:2)	0	62	(41:21)	3	(2:1)	0
catatonia	30	(24:6)	19	(16:3)	2	79	(44:35)	4	(2:2)	2
others	23	(17:6)	0	0	0	18	(8:10)	0	0	0
age	39.4+/-17.7		33.6+/-14.2		47+/-20	44.0+/-13.7		34.4+/-12.5		41.5+/-7.8

合失調症圏とカタトニアの入院数は合わせて 342 例と 387 例であり、自己免疫性脳炎の可能性が考えられて髄液採取を行った症例が 58 例と 21 例であった。陽性例が 3 例と 2 例で全例女性であった。診断の下位分類等は右記の表を参照して頂きたい。これまでに精神科領域での NMDAR 抗体に関する有病率の検討は血清ではなされているが、髄液での検討はなされていない。なおかつ今回の検査は cell based assay (CBA) での検討であり、抗体の検出のためにはもっとも信頼性が高いと考えている。

[2] 認知症におけるオレキシン神経系の症状への関与の検討

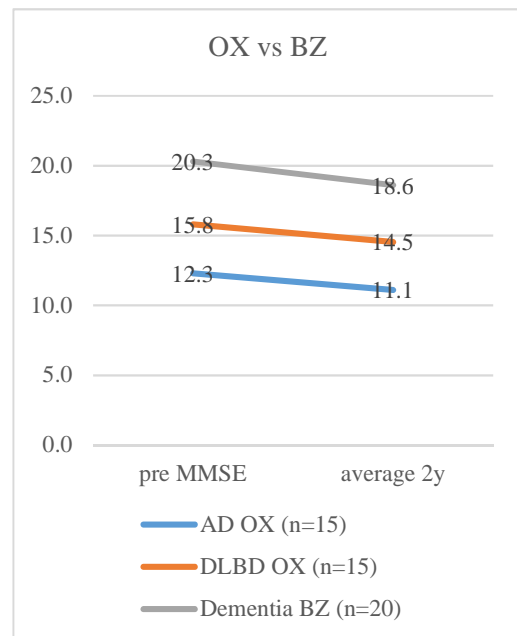
アルツハイマー (AD)におけるオレキシン神経系の症状への関与の検討では、報告論文が受理された(J Alzheimers Dis. 2020;73(1): 117-123.)。MMSEの点数が低いほど、オレキシン値も低値であり、認知症の症状が重篤である場合にはオレキシン値も影響を受ける結果であった。オレキシン値、A、tau等の測定では既報の相関関係は認められなかった。一方でDLBDでは、MMSEとの相関は認められなかったが、REM睡眠関

AD患者において、認知機能とOrexinに相関があることを発見→Orexinの低下が認知機能低下につながっている



連行動障害が重症であるほど、オレキシンは高値であった(Inagawa, 2021)。その後にはDLBD多数例での検討を行ったが、明らかな相関は認められていない。

これまでに認知症及びその疑いの高齢者で、レム睡眠を増やす効果があるオレキシンアンタゴニストであるスポレキサントの処方と、BZ系の睡眠薬の処方を行って来ている(右図)。投与開始時点から約2年後のMMSEとの比較を行い、睡眠薬の違いによる認知症の進行の差異を検討している。約50名が2年以上の経過観察を終えているが、オレキシンアンタゴニストの投与群はAD: 15例とDLBD: 15例であり、それぞれ1.2点と1.3点の低下であり、BZ系を投与された認知症群20例では、1.7点の低下であった。BZ系を投与された症例群の方が低下の割合は大きいですが、症例の重症度のばらつきが病院間で大きく(AD・DLBDで重症例が多い)、より多くの症例を長期間にわたり観察することが必要と考えられた。



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計37件（うち査読付論文 34件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Miyagawa Taku, Tanaka Susumu, Shimada Mihoko, Sakai Noriaki, Kanbayashi Takashi, Imanishi Aya, Nishino Seiji, Mishima Kazuo, Tokunaga Katsushi, Honda Makoto	4. 巻 7
2. 論文標題 A rare genetic variant in the cleavage site of prepro-orexin is associated with idiopathic hypersomnia	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 npj Genomic Medicine	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41525-022-00298-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Uchida Tomoko, Matsuzawa Daisuke, Sawada Daisuke, Kanbayashi Takashi, Fujii Katsunori	4. 巻 64
2. 論文標題 Two cases of Kleine?Levin syndrome with good responses to lithium treatment at low serum levels	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pediatrics International	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ped.15103	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Ando Takashi, Wakai Masakazu, Kanbayashi Takashi, Katsuno Masahisa	4. 巻 -
2. 論文標題 Status Cataplecticus with Rapid Eye Movement Sleep Excess in Late-onset Narcolepsy Type 1	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.8465-21	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Nemoto Tsuyoshi, Irukayama Tomobe Yoko, Hirose Yuki, Tanaka Hiromu, Takahashi Genki, Takahashi Satoshi, Yanagisawa Masashi, Kanbayashi Takashi	4. 巻 -
2. 論文標題 Effect of sevoflurane preconditioning on sleep reintegration after alteration by lipopolysaccharide	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Sleep Research	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jsr.13556	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -



1. 著者名 Hori Daisuke, Arai Yo, Morita Emi, Ikeda Yu, Muroi Kei, Ishitsuka Mami, Ikeda Tomohiko, Takahashi Tsukasa, Doki Shotaro, Oi Yuichi, Sasahara Shinichiro, Ishihara Asuka, Matsumoto Sumire, Kanbayashi Takashi, Yanagisawa Masashi, Satoh Makoto, Matsuzaki Ichiyo	4. 巻 39
2. 論文標題 Morning preference is associated with subjective happiness among Japanese female workers: A moderation analysis by sleep characteristics from the SLEPT study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chronobiology International	6. 最初と最後の頁 690 ~ 703
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/07420528.2022.2028801	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Okamoto Sojiro, Takaki Manabu, Hinotsu Kenji, Kawai Hiroki, Sakamoto Shinji, Okahisa Yuko, Takao Soshi, Tsutsui Ko, Kanbayashi Takashi, Tanaka Keiko, Yamada Norihito	4. 巻 239
2. 論文標題 Impairment of early neuronal maturation in anti-NMDA-receptor encephalitis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Psychopharmacology	6. 最初と最後の頁 525 ~ 531
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00213-021-06036-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Komagamine Tomoko, Kanbayashi Takashi, Suzuki Keisuke, Hirata Koichi, Nishino Seiji	4. 巻 76
2. 論文標題 "Atypical psychoses" and anti NMDA receptor encephalitis: A review of literature in the mid twentieth century	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Psychiatry and Clinical Neurosciences	6. 最初と最後の頁 62 ~ 63
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pcn.13317	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Imanishi Aya, Omori Yuki, Ishido Hideaki, Sagawa Yohei, Han GoEun, Mishima Kazuo, Kanbayashi Takashi, Kondo Hideaki	4. 巻 75
2. 論文標題 Aripiprazole as a new treatment for the prolonged nocturnal sleep of patient with idiopathic hypersomnia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Psychiatry and Clinical Neurosciences	6. 最初と最後の頁 320 ~ 322
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pcn.13290	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kizawa Tetsuya, Hosokawa Keisuke, Nishijima Tsuguo, Takahashi Susumu, Shimizu Tetsuo, Ono Taisuke, Han GoEun, Kanbayashi Takashi, Sakurai Shigeru, Kondo Hideaki	4. 巻 41
2. 論文標題 False positive cases in multiple sleep latency test by accumulated sleep debt	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neuropsychopharmacology Reports	6. 最初と最後の頁 192 ~ 198
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/npr2.12169	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ambati Aditya, Kanbayashi Takashi, Dauvilliers Yves, Arnulf Isabelle, Mignot Emmanuel Jean-Marie	4. 巻 118
2. 論文標題 Kleine-Levin syndrome is associated with birth difficulties and genetic variants in the TRANK1 gene loci	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2005753118	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kaushik Mahesh K, Aritake Kosuke, Cherasse Yoan, Imanishi Aya, Kanbayashi Takashi, Urade Yoshihiro, Yanagisawa Masashi	4. 巻 44
2. 論文標題 Induction of narcolepsy-like symptoms by orexin receptor antagonists in mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sleep	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/sleep/zsab043	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shibata Takashi, Kawai Hiroki, Sakamoto Shinji, Tsutsui Ko, Kanbayashi Takashi, Tanaka Keiko, Takaki Manabu	4. 巻 44
2. 論文標題 Rituximab Was Effective for Treatment of Anti-N-Methyl-d-Aspartate Receptor Encephalitis in Early Adolescence in Initially Suspected Dissociative Disorder	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Neuropharmacology	6. 最初と最後の頁 99 ~ 100
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/WNF.0000000000000443	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -



1. 著者名 Kikuchi Junko Kanda, Nagashima Yu, Mano Tatsuo, Ishiura Hiroyuki, Hayashi Toshihiro, Shimizu Jun, Matsukawa Takashi, Ichikawa Yaeko, Takahashi Yuji, Karino Shotaro, Kanbayashi Takashi, Kira Junichi, Goto Jun, Tsuji Shoji	4. 巻 71
2. 論文標題 Cerebellar Ataxia as a Common Clinical Presentation Associated with DNMT1 p.Y511H and a Review of the Literature	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Molecular Neuroscience	6. 最初と最後の頁 1796 ~ 1801
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12031-020-01784-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kizawa Tetsuya, Hosokawa Keisuke, Nishijima Tsuguo, Takahashi Susumu, Shimizu Tetsuo, Ono Taisuke, Han GoEun, Kanbayashi Takashi, Sakurai Shigeru, Kondo Hideaki	4. 巻 5
2. 論文標題 False positive cases in multiple sleep latency test by accumulated sleep debt	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neuropsychopharmacology Reports	6. 最初と最後の頁 1-7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/npr2.12169	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ambati Aditya, Hillary Ryan, Leu-Semenescu Smaranda, Ollila Hanna M., Lin Ling, Doring Emmanuel H., Farber Neal, Rico Thomas J., Faraco Juliette, Leary Eileen, Goldstein-Piekarski Andrea N, Honda Makoto, Kanbayashi Takashi,	4. 巻 118
2. 論文標題 Kleine-Levin syndrome is associated with birth difficulties and genetic variants in the TRANK1 gene loci	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 e2005753118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2005753118	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kaushik Mahesh K, Aritake Kosuke, Cherasse Yoan, Imanishi Aya, Kanbayashi Takashi, Urade Yoshihiro, Yanagisawa Masashi	4. 巻 56
2. 論文標題 Induction of narcolepsy-like symptoms by orexin receptor antagonists in mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sleep	6. 最初と最後の頁 7-17
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/sleep/zsab043	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kaneko Yoshihiko, Inoue Yuichi, Fujiki Nobuhiro, Han GoEun, Nishino Seiji, Shimizu Tetsuo, Kanbayashi Takashi, Kondo Hideaki	4. 巻 19
2. 論文標題 The anticataplectic and REM suppression effect of milnacipran, an SNRI, on human and canine narcolepsy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sleep and Biological Rhythms	6. 最初と最後の頁 137 ~ 143
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s41105-020-00298-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shibata Takashi, Kawai Hiroki, Sakamoto Shinji, Tsutsui Ko, Kanbayashi Takashi, Tanaka Keiko, Takaki Manabu	4. 巻 44
2. 論文標題 Rituximab Was Effective for Treatment of Anti-N-Methyl-d-Aspartate Receptor Encephalitis in Early Adolescence in Initially Suspected Dissociative Disorder	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Neuropharmacology	6. 最初と最後の頁 99 ~ 100
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/WNF.0000000000000443	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kikuchi Junko Kanda, Nagashima Yu, Mano Tatsuo, Ishiura Hiroyuki, Hayashi Toshihiro, Shimizu Jun, Matsukawa Takashi, Ichikawa Yaeko, Takahashi Yuji, Karino Shotaro, Kanbayashi Takashi, Kira Junichi, Goto Jun, Tsuji Shoji	4. 巻 7
2. 論文標題 Cerebellar Ataxia as a Common Clinical Presentation Associated with DNMT1 p.Y511H and a Review of the Literature	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Molecular Neuroscience	6. 最初と最後の頁 1-7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12031-020-01784-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Inagawa Yuta, Shimizu Soichiro, Takenoshita Naoto, Tsugawa Akito, Hirose Daisuke, Kanbayashi Takashi, Imanishi Aya, Sakurai Hirofumi, Hanyu Haruo, Kanetaka Hidekazu, Hirao Kentaro	4. 巻 21
2. 論文標題 Association between cerebrospinal fluid Orexin A level and severity of sleep behaviour disorder in dementia with Lewy bodies rapid eye movement	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Psychogeriatrics	6. 最初と最後の頁 128 ~ 130
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/psyg.12618	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Natori Yutaka, Sasaki Eisaku, Soeda Shu, Furukawa Shigenori, Azami Yusuke, Tokuda Emi, Kanbayashi Takashi, Saji Shigehira	4. 巻 8
2. 論文標題 Risk of immunotherapy-related narcolepsy in genetically predisposed patients: a case report of narcolepsy after administration of pembrolizumab	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal for ImmunoTherapy of Cancer	6. 最初と最後の頁 e001164 ~ e001164
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/jitc-2020-001164	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Imanishi A., Kawazoe T., Hamada Y., Kumagai T., Tsutsui K., Sakai N., Eto K., Noguchi A., Shimizu T., Takahashi T., Han G., Mishima K., Kanbayashi T., Kondo H.	4. 巻 15
2. 論文標題 Early detection of Niemann-pick disease type C with cataplexy and orexin levels: continuous observation with and without Miglustat	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Orphanet Journal of Rare Diseases	6. 最初と最後の頁 67-89
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13023-020-01531-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takahashi Yuya, Shindo Sho, Kanbayashi Takashi, Takeshima Masahiro, Imanishi Aya, Mishima Kazuo	4. 巻 40
2. 論文標題 Examination of the influence of cedar fragrance on cognitive function and behavioral and psychological symptoms of dementia in Alzheimer type dementia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuropsychopharmacology Reports	6. 最初と最後の頁 10 ~ 15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/npr2.12096	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takeshima Masahiro, Shimizu Tetsuo, Ishikawa Hiroyasu, Kanbayashi Takashi	4. 巻 18
2. 論文標題 Ramelteon for Delayed Sleep-wake Phase Disorder: A Case Report	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Psychopharmacology and Neuroscience	6. 最初と最後の頁 167 ~ 169
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.9758/cpn.2020.18.1.167	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shimizu Soichiro, Takenoshita Naoto, Inagawa Yuta, Tsugawa Akito, Hirose Daisuke, Kaneko Yoshitsugu, Ogawa Yusuke, Serisawa Shuntaro, Sakurai Shu, Hirao Kentaro, Kanetaka Hidekazu, Kanbayashi Takashi, Imanishi Aya, Sakurai Hirofumi, Hanyu Haruo	4. 巻 73
2. 論文標題 Positive Association Between Cognitive Function and Cerebrospinal Fluid Orexin A Levels in Alzheimer's Disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Alzheimer's Disease	6. 最初と最後の頁 117 ~ 123
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3233/JAD-190958	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Daida Kensuke, Ogaki Kotaro, Hayashida Arisa, Ando Maya, Yokoyama Kazumasa, Noda Kazuyuki, Kanbayashi Takashi, Hattori Nobutaka, Okuma Yasuyuki	4. 巻 59
2. 論文標題 Somnolence Preceded the Development of a Subthalamic Lesion in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 577 ~ 579
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.2947-19	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takahashi Yuya, Shindo Sho, Kanbayashi Takashi, Takeshima Masahiro, Imanishi Aya, Mishima Kazuo	4. 巻 40
2. 論文標題 Examination of the influence of cedar fragrance on cognitive function and behavioral and psychological symptoms of dementia in Alzheimer type dementia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuropsychopharmacology Reports	6. 最初と最後の頁 10 ~ 15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/npr2.12096	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takeshima Masahiro, Shimizu Tetsuo, Ishikawa Hiroyasu, Kanbayashi Takashi	4. 巻 18
2. 論文標題 Ramelteon for Delayed Sleep-wake Phase Disorder: A Case Report	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Psychopharmacology and Neuroscience	6. 最初と最後の頁 167 ~ 169
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.9758/cpn.2020.18.1.167	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Daida Kensuke, Ogaki Kotaro, Hayashida Arisa, Ando Maya, Yokoyama Kazumasa, Noda Kazuyuki, Kanbayashi Takashi, Hattori Nobutaka, Okuma Yasuyuki	4. 巻 59
2. 論文標題 Somnolence Preceded the Development of a Subthalamic Lesion in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 577 ~ 579
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.2947-19	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shimizu Soichiro, Takenoshita Naoto, Inagawa Yuta, Tsugawa Akito, Hirose Daisuke, Kaneko Yoshitsugu, Ogawa Yusuke, Serisawa Shuntaro, Sakurai Shu, Hirao Kentaro, Kanetaka Hidekazu, Kanbayashi Takashi, Imanishi Aya, Sakurai Hirofumi, Hanyu Haruo	4. 巻 73
2. 論文標題 Positive Association Between Cognitive Function and Cerebrospinal Fluid Orexin A Levels in Alzheimer's Disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Alzheimer's Disease	6. 最初と最後の頁 117 ~ 123
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3233/JAD-190958	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kawai Hiroki, Takaki Manabu, Sakamoto Shinji, Shibata Takashi, Tsuchida Ayaka, Yoshimura Bunta, Yada Yuji, Matsumoto Namiko, Sato Kota, Abe Koji, Okahisa Yuko, Kishi Yoshiki, Takao Soshi, Tsutsui Ko, Kanbayashi Takashi, Tanaka Keiko, Yamada Norihito	4. 巻 29
2. 論文標題 Anti-NMDA-receptor antibody in initial diagnosis of mood disorder	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Neuropsychopharmacology	6. 最初と最後の頁 1041 ~ 1050
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.euroneuro.2019.07.137	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Matsubara Takeo, Suzuki Keisuke, Kawasaki Akiko, Miyamoto Masayuki, Okamura Madoka, Kanbayashi Takashi, Takekawa Hidehiro, Nakamura Toshiki, Watanabe Yuji, Matsubara Masanori, Hirata Koichi	4. 巻 19
2. 論文標題 Sudden onset of sleep caused by hypothalamic infarction: a case report	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Neurology	6. 最初と最後の頁 182-182
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12883-019-1414-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yasuda Ken, Maki Takakuni, Takata Masaki, Kimura Kimitoshi, Takahashi Toshiyuki, Kanbayashi Takashi, Murase Nagako, Ohtani Ryo, Takahashi Ryosuke, Nakamura Michikazu	4. 巻 66
2. 論文標題 Bilateral oculomotor nerve palsy in a case of anti-aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 271 ~ 272
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jocn.2019.05.043	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hamada Yasuhiro, Takata Tadayuki, Kawakita Rie, Kobara Hideki, Okada Masaki, Tamiya Takashi, Kanbayashi Takashi, Touge Tetsuo, Deguchi Kazushi, Masaki Tsutomu	4. 巻 64
2. 論文標題 Orexin secretion abnormality involved in excessive somnolence in CNS lymphoma without hypothalamic lesions	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 6 ~ 7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jocn.2019.03.066	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 近藤 英明, 神林 崇, 本多 真	4. 巻 13巻4号
2. 論文標題 ナルコレプシーと神経免疫異常	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 睡眠医療	6. 最初と最後の頁 399-403
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 上村 佐知子, 神林 崇	4. 巻 36巻7号
2. 論文標題 アスリートにみられる睡眠障害 睡眠薬が運動能力に与える影響	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 臨床スポーツ医学	6. 最初と最後の頁 778-782
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 筒井 幸, 馬越 秋瀬, 神林 崇, 田中 恵子, 清水 徹男, 三島 和夫	4. 巻 48巻1号
2. 論文標題 抗NMDA受容体脳炎	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 臨床精神医学	6. 最初と最後の頁 11-16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 神林 崇
2. 発表標題 日常精神科臨床で遭遇する対処困難な過眠の見立てと対応 中枢性過眠症と症候性過眠
3. 学会等名 精神神経学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 神林 崇
2. 発表標題 睡眠障害の神経治療学 中枢性過眠症と発達障害の関連とそれらの治療
3. 学会等名 神経治療学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 神林 崇
2. 発表標題 過眠は神経症状か、精神症状か? 睡眠-覚醒障害における過眠の位置づけ ナルコレプシーにおける過眠
3. 学会等名 精神神経学会総会
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 神林 崇
2. 発表標題 過眠症の診断をめぐって 症候性過眠症の特徴と病態機序
3. 学会等名 日本睡眠学会定期学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 神林 崇
2. 発表標題 ニーマンピック・タイプCなどの先天性疾患とオレキシン神経系～情動脱力発作を知り早期診断を～
3. 学会等名 第61回日本先天代謝異常学会総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 神林 崇
2. 発表標題 ナルコレプシーとオレキシン研究から自己免疫性脳炎へ
3. 学会等名 茨城県・精神科医会（招待講演）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 神林 崇	4. 発行年 2019年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 2160
3. 書名 今日の治療指針 2019年版 [ デスク判 ] 過眠症（ナルコレプシー含む）1052-54	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------