

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 5 月 22 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07754

研究課題名（和文）運動ニューロン疾患における神経興奮性検査を用いた新規治療薬開発

研究課題名（英文）Drug development for motor neuron diseases utilizing neuronal excitability testing

研究代表者

澁谷 和幹（Shibuya, Kazumoto）

千葉大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：90507360

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：健常者の皮質運動ニューロン興奮性について、閾値追跡法経頭蓋磁気刺激検査では、日本人、中国人、白人（オーストラリア人）において明らかな差異を認めないことを示した。下位運動ニューロンの変性疾患である球脊髄性筋萎縮症において、脊髄運動ニューロン興奮性興奮性増大が神経細胞死の要因となっている可能性を指摘した。上位・下位運動ニューロンの変性疾患である筋萎縮性側索硬化症において、皮質運動ニューロン・脊髄運動ニューロンの両者において興奮性が増大し、皮質運動ニューロンは病初期から、脊髄運動ニューロンは病期と共に興奮性が増大してくることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義
筋萎縮性側索硬化症や球脊髄性筋萎縮症といった運動ニューロン疾患において、神経興奮性増大がその病態と密接に結びついていること、病期と共にこれらが変化していくことを明らかにした。また、これまで欧州や豪州において多くなされてきた神経興奮性検査データが、日本人においても同様に活用できる可能性を示した。これらのデータは、運動ニューロン疾患の新規治療薬開発において、今後基盤的データとして活用できる可能性が考えられる。これまで神経興奮性と言う観点から運動ニューロン疾患の治療薬開発を目指した研究は少なく、新たな観点からの治療薬開発に繋がる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：To develop drugs for motor neuron diseases, researches for neuronal excitability were performed. Threshold tracking transcranial magnetic stimulation did not find significant differences on motor cortical function among Japanese, Chinese and Australian (Caucasian). Motor nerve hyperexcitability was found in spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA), and this hyperexcitability is assumed to be related to motor neuron death in SBMA. Motor cortical and nerve hyperexcitability was disclosed in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). Additionally, cortical hyperexcitability was prominent from the early disease stage, and nerve hyperexcitability got apparent along disease progression.

研究分野：脳神経内科

キーワード：運動ニューロン疾患 神経興奮性

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

筋萎縮性側索硬化症(ALS)は上位および下位運動ニューロンが変性・脱落し、発症から約3年で呼吸不全により死亡する極めて過酷な神経難病である。現在治療薬として臨床応用されているリルゾールやエダラポンは、臨床試験や治験でその有効性が示されているものの生存期間延長効果は数ヶ月と極めて限定的であり、新規治療薬の開発は急務である。

更に、球脊髄性筋萎縮症(SBMA)は脊髄運動ニューロンが変性・脱落する、神経難病である。LH-RH アゴニストが疾患進行抑制薬として使用されているが、四肢筋力低下の進行は抑えられないことも明らかになっている。

ALS や SBMA において共通する臨床症状として、線維束性収縮がある。この線維束性収縮は、運動神経の過剰興奮によって引き起こされることが知られている。このことから、ALS や SBMA といった運動ニューロン疾患において、運動神経の過剰興奮性があることは以前から指摘されていた。また、ALS 運動神経細胞死の原因の一つとして、この運動神経の過剰興奮性が考えられていた。興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸による過剰な興奮毒性は、ミトコンドリア機能異常や、フリーラジカルの増加、酸化ストレスの増加、ATP 産生の減少、細胞小器官の障害などを招き、運動神経細胞死につながるということが想定されるためである。近年、次世代電気生理学的検査手法の開発により、実際の患者において *in vivo* で中枢および末梢神経興奮性が測定できるようになった。実際に ALS 患者の中枢および末梢運動神経興奮性を測定した研究では、中枢および末梢運動神経の興奮性増大を示す結果が得られている。このことから、ALS や SBMA といった運動ニューロンにおいて、これらの機器を用いて運動神経興奮性を調べることは、その病態の解明や治療薬の開発に繋がる可能性がある。

2. 研究の目的

ALS や SBMA における運動神経興奮性を明らかにし、その背景病態に迫る。また、神経興奮性を制御することが神経細胞死に及ぼす影響や、これらによる治療薬開発の可能性を探るための、基盤的データを構築する。

3. 研究の方法

(1)SBMA 患者の末梢運動神経軸索において、ALS と同様に興奮性増大があるかを探る。

(2)ALS 患者における線維束性収縮の分布を明らかにし、その病態背景を探る。

(3)中枢運動神経興奮性測定を行う際の基盤的データとして、人種間で興奮性の指標に差異があるかどうかを検討する。

(4)ALS 患者において、中枢および末梢運動神経興奮性がどのような関係にあるのかを明らかにする。

4. 研究成果

(1)SBMA 末梢運動神経軸索における興奮性

SBMA 患者 35 名を対象として末梢運動神経軸索興奮性検査を実施し、55 名の ALS 患者のデータと比較検討を行った。またこれらの SBMA 患者において、ALS で特異的に認めるとされ

る解離性小筋萎縮の頻度を検討した。末梢運動神経軸索興奮性検査においては、SBMA でも ALS と同様に軸索 Na 電流の増大や K 電流の低下といった、興奮性増大を示唆する所見が得られた。更に解離性小筋萎縮は、SBMA 患者の 57% に、ALS 患者の 62% に認められた。ALS に特異的に認めるとされる解離性小筋萎縮は、末梢運動神経の興奮性増大やその神経間差により生じるとされている。今回、SBMA 患者においても解離性小筋萎縮が認められ、末梢運動神経軸索興奮性検査の結果も ALS のそれと類似していたことから、SBMA でも ALS 類似の背景病態があることが疑われた。SBMA 治療における新たな作用点となる得る可能性が考えられた。

(2) ALS における線維束性収縮の分布

ALS 患者 106 名を対象に身体各部位（舌、上腕二頭筋、第一背側骨間筋、傍脊柱筋、外側広筋、前脛骨筋）で筋超音波検査を施行し、線維束性収縮の分布を検討した。線維束性収縮は女性よりも男性に多く、舌や傍脊柱筋に比べて四肢筋に多いことが明らかとなった。また、左上肢よりも右上肢に、また非利き手よりも利き手側に多いことも明らかとなった。過去の研究では、女性ホルモンが Ca 電流の調整に作用し、神経興奮性を抑える作用が報告されている。このことが、線維束性収縮の性差を生じている可能性が考えられた。更に、利き手は非利き手よりも使用頻度が多く、その分興奮毒性に曝されや易いため、線維束性収縮や神経細胞死が起きやすい可能性が考えられた。このことから、興奮毒性の阻害が ALS 治療に繋がる可能性が示唆された。

(3) 中枢運動神経興奮性の人種間差

閾値追跡法 2 連発経頭蓋磁気刺激検査を、ALS 患者に適応すると、運動野の興奮性増大が検出できるとされている。またこの検査を用いることで、ALS と ALS 類似の疾患を高い感度および特異度で識別できるとされている。一方、この検査を用いた研究は殆どが白人を対象としたものであり、アジア人を対象とした報告は殆どない。閾値追跡法 2 連発経頭蓋磁気刺激検査を、28 名の健常日本人、30 名の健常白人、25 名の健常中国人を対象として実施し、その人種間差を検討した。この 3 人種において、運動野興奮性に差異は認められなかった。ALS 患者に閾値追跡法 2 連発経頭蓋磁気刺激検査を適応する際にも、人種間差は特に考慮に入れる必要はない可能性が示された。

(4) ALS における中枢および末梢運動神経興奮性の関係

ALS 患者 53 名を対象に、中枢および末梢運動神経興奮性を測定し、その関係を解析した。中枢および末梢運動神経興奮性共に、ALS では健常者と比べて増大していた。しかし、末梢運動神経興奮性は病期と共に増大し、中枢神経興奮性は病初期から増大したままであることが示唆された。運動神経興奮性を作用点として ALS 治療薬開発を行う際に、末梢運動神経により焦点を当てた方が、治療薬開発を行い易い可能性が考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計25件（うち査読付論文 24件 / うち国際共著 3件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Tsuneyama Atsuko, Shibuya Kazumoto, Misawa Sonoko, Suzuki Yo-ichi, Suichi Tomoki, Kojima Yuta, Nakamura Keigo, Kano Hiroki, Prado Mario J., Kuwabara Satoshi	4. 巻 7
2. 論文標題 Fatigue and activity-dependent conduction block in neuromuscular disorders	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clinical Neurophysiology Practice	6. 最初と最後の頁 71 ~ 77
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cnp.2022.02.003	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 Shibuya Kazumoto, Tsuneyama Atsuko, Misawa Sonoko, Suzuki Yo-ichi, Suichi Tomoki, Kojima Yuta, Nakamura Keigo, Kano Hiroki, Ohtani Ryo, Aotsuka Yuya, Morooka Marie, Prado Mario, Kuwabara Satoshi	4. 巻 66
2. 論文標題 Different patterns of sensory nerve involvement in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy subtypes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Muscle & Nerve	6. 最初と最後の頁 131 ~ 135
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mus.27530	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 Suzuki Yo-ichi, Shibuya Kazumoto, Misawa Sonoko, Suichi Tomoki, Tsuneyama Atsuko, Kojima Yuta, Nakamura Keigo, Kano Hiroki, Prado Mario, Kuwabara Satoshi	4. 巻 22
2. 論文標題 Fasciculation intensity and limb dominance in amyotrophic lateral sclerosis: a muscle ultrasonographic study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMC Neurology	6. 最初と最後の頁 85 ~ 85
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12883-022-02617-1	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 Suzuki Yo-ichi, Ma Yan, Shibuya Kazumoto, Misawa Sonoko, Suichi Tomoki, Tsuneyama Atsuko, Nakamura Keigo, Matamala Jos? Manuel, Dharmadasa Thanuja, Vucic Steve, Fan Dongsheng, Kiernan Matthew C., Kuwabara Satoshi	4. 巻 126
2. 論文標題 Effect of racial background on motor cortical function as measured by threshold tracking transcranial magnetic stimulation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Neurophysiology	6. 最初と最後の頁 840 ~ 844
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/jn.00083.2021	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 Sugiyama Atsuhiko, Takeda Takahiro, Koide Mizuho, Yokota Hajime, Mukai Hiroki, Kitayama Yoshihisa, Shibuya Kazumoto, Araki Nobuyuki, Ishikawa Ai, Iose Sagiri, Ito Kimiko, Honda Kazuhiro, Yamanaka Yoshitaka, Sano Terunori, Saito Yuko, Arai Kimihito, Kuwabara Satoshi	4. 巻 21
2. 論文標題 Coexistence of neuronal intranuclear inclusion disease and amyotrophic lateral sclerosis: an autopsy case	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Neurology	6. 最初と最後の頁 273 ~ 273
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12883-021-02306-5	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 Sugimoto Kazuo, Mori Masahiro, Liu Jia, Shibuya Kazumoto, Iose Sagiri, Koide Mizuho, Hiwasa Takaki, Kuwabara Satoshi	4. 巻 22
2. 論文標題 Novel serum autoantibodies against β -actin (ACTB) in amyotrophic lateral sclerosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration	6. 最初と最後の頁 388 ~ 394
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/21678421.2021.1885448	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 Kojima Yuta, Shibuya Kazumoto, Uzawa Akiyuki, Kano Hiroki, Nakamura Keigo, Yasuda Manato, Suzuki Yoichi, Tsuneyama Atsuko, Suichi Tomoki, Ozawa Yukiko, Misawa Sonoko, Noto Yuichi, Mizuno Toshiki, Kuwabara Satoshi	4. 巻 63
2. 論文標題 Dispersion of mean consecutive differences in single fiber electromyography increases diagnostic sensitivity for myasthenia gravis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Muscle & Nerve	6. 最初と最後の頁 885 ~ 889
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mus.27236	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 Watanabe Keisuke, Shibuya Kazumoto, Misawa Sonoko, Nagashima Kengo, Suzuki Yoichi, Suichi Tomoki, Kojima Yuta, Nakamura Keigo, Kano Hiroki, Prado Mario, Uzawa Akiyuki, Kuwabara Satoshi	4. 巻 10
2. 論文標題 Impaired neuromuscular transmission in facial muscles of amyotrophic lateral sclerosis: A single fiber electromyography study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neurology and Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 78 ~ 82
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ncn3.12580	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 Shibuya Kazumoto, Tsuneyama Atsuko, Misawa Sonoko, Sekiguchi Yukari, Beppu Minako, Suichi Tomoki, Suzuki Yo-ichi, Nakamura Keigo, Kano Hiroki, Kuwabara Satoshi	4. 巻 341
2. 論文標題 Different distribution of demyelination in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy subtypes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Neuroimmunology	6. 最初と最後の頁 577170 ~ 577170
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jneuroim.2020.577170	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 Suichi Tomoki, Misawa Sonoko, Nagashima Kengo, Sato Yasunori, Iwai Yuta, Katayama Kanako, Sekiguchi Yukari, Shibuya Kazumoto, Amino Hiroshi, Suzuki Yo-ichi, Tsuneyama Atsuko, Nakamura Keigo, Kuwabara Satoshi	4. 巻 59
2. 論文標題 Lenalidomide Treatment for Thalidomide-refractory POEMS Syndrome: A Prospective Single-arm Clinical Trial	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 1149 ~ 1153
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.3800-19	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 Suichi Tomoki, Misawa Sonoko, Sekiguchi Yukari, Shibuya Kazumoto, Tsuneyama Atsuko, Suzuki Yo-ichi, Nakamura Keigo, Kano Hiroki, Kuwabara Satoshi	4. 巻 413
2. 論文標題 Treatment response and prognosis of POEMS syndrome coexisting with Castleman disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of the Neurological Sciences	6. 最初と最後の頁 116771 ~ 116771
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jns.2020.116771	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 Michio Inoue, Kazumoto Shibuya (11th) et al.	4. 巻 77
2. 論文標題 Association of Dermatomyositis Sine Dermatitis With Anti-Nuclear Matrix Protein 2 Autoantibodies	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JAMA Neurology	6. 最初と最後の頁 872 ~ 872
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1001/jamaneurol.2020.0673	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 Hamanaka Kohei, Sikrova Darina, Mitsuhashi Satomi, Masuda Hiroki, Sekiguchi Yukari, Sugiyama Atsuhiko, Shibuya Kazumoto, Lemmers Richard J.L.F., Goossens Remko, Ogawa Megumu, Nagao Koji, Obuse Chikashi, Noguchi Satoru, Hayashi Yukiko K., Kuwabara Satoshi, Balog Judit, Nishino Ichizo, van der Maarel Silvere M.	4. 巻 94
2. 論文標題 Homozygous nonsense variant in LRIF1 associated with facioscapulohumeral muscular dystrophy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neurology	6. 最初と最後の頁 e2441 ~ e2447
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1212/WNL.0000000000009617	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 該当する

1. 著者名 Shibuya Kazumoto, Sawai Setsu, Sugiyama Atsuhiko, Koide Mizuho, Nishiyama Ayumi, Aoki Masashi, Kuwabara Satoshi	4. 巻 22
2. 論文標題 Facial onset amyotrophic lateral sclerosis with K3E variant in the Cu/Zn superoxide dismutase gene	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration	6. 最初と最後の頁 144 ~ 146
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/21678421.2020.1797092	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 Shibuya Kazumoto, Misawa Sonoko, Uzawa Akiyuki, Sawai Setsu, Tsuneyama Atsuko, Suzuki Yo-Ichi, Suichi Tomoki, Kojima Yuta, Nakamura Keigo, Kano Hiroki, Prado Mario, Kuwabara Satoshi	4. 巻 91
2. 論文標題 Split hand and motor axonal hyperexcitability in spinal and bulbar muscular atrophy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry	6. 最初と最後の頁 1189 ~ 1194
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/jnnp-2020-324026	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 Ryoichi Nakamura, Kazumoto Shibuya (19th) et al.	4. 巻 3
2. 論文標題 A multi-ethnic meta-analysis identifies novel genes, including ACSL5, associated with amyotrophic lateral sclerosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 526
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-020-01251-2	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 Sakurai Toru, Hirano Shigeki, Abe Midori, Uji Yuriko, Shimizu Keisuke, Suzuki Masahide, Nakano Yoshikazu, Ishikawa Ai, Kojima Kazuho, Shibuya Kazumoto, Murata Atsushi, Kuwabara Satoshi	4. 巻 22
2. 論文標題 Dysfunction of the left angular gyrus may be associated with writing errors in ALS	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration	6. 最初と最後の頁 267 ~ 275
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/21678421.2020.1861021	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 Yoshii Shoko, Shibuya Kazumoto, Yokota Hajime, Ikehara Hajime, Shiohama Tadashi, Sawada Daisuke, Kuwabara Satoshi, Fujii Katsunori	4. 巻 43
2. 論文標題 Magnetic resonance neurography in diagnosing childhood chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Brain and Development	6. 最初と最後の頁 352 ~ 356
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.braindev.2020.10.001	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 Agarwal Smriti, Highton-Williamson Elizabeth, Caga Jashelle, Howells James, Dharmadasa Thanuja, Matamala Jos? M., Ma Yan, Shibuya Kazumoto, Hodges John R., Ahmed Rebekah M., Vucic Steve, Kiernan Matthew C.	4. 巻 11
2. 論文標題 Motor cortical excitability predicts cognitive phenotypes in amyotrophic lateral sclerosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 2172
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-81612-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 該当する

1. 著者名 Wingerchuk Dean M., 他	4. 巻 89
2. 論文標題 Long Term Safety and Efficacy of Eculizumab in Aquaporin 4 <scp>IgG Positive NMOSD</scp>	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Annals of Neurology	6. 最初と最後の頁 1088 ~ 1098
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ana.26049	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 該当する

1. 著者名 Sugiyama Atsuhiko, Onishi Yosuke, Ito Kimiko, Shibuya Kazumoto, Nakamura Keigo, Oda Fumiko, Nishino Ichizo, Suzuki Shigeaki, Kuwabara Satoshi	4. 巻 60
2. 論文標題 Marked Respiratory Failure in an Ambulant Patient with Immune-mediated Necrotizing Myopathy and Anti-Kv1.4 and Anti-titin Antibodies	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 2671 ~ 2675
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.6834-20	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 Suichi Tomoki, Misawa Sonoko, Sekiguchi Yukari, Shibuya Kazumoto, Nakamura Keigo, Kano Hiroki, Aotsuka Yuya, Otani Ryo, Morooka Marie, Tsukamoto Shokichi, Takeda Yusuke, Mimura Naoya, Ohwada Chikako, Sakaida Emiko, Kuwabara Satoshi	4. 巻 61
2. 論文標題 Combined Therapy with Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal Gammopathy, and Skin Changes Syndrome	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 2567 ~ 2572
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.8786-21	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 Suzuki Yo-Ichi, Shibuya Kazumoto, Misawa Sonoko, Suichi Tomoki, Tsuneyama Atsuko, Kojima Yuta, Nakamura Keigo, Kano Hiroki, Prado Mario, Aotsuka Yuya, Otani Ryo, Morooka Marie, Kuwabara Satoshi	4. 巻 93
2. 論文標題 Relationship between motor cortical and peripheral axonal hyperexcitability in amyotrophic lateral sclerosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry	6. 最初と最後の頁 1074 ~ 1079
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/jnnp-2021-328550	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 Oki Ryosuke, 他	4. 巻 79
2. 論文標題 Efficacy and Safety of Ultrahigh-Dose Methylcobalamin in Early-Stage Amyotrophic Lateral Sclerosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 JAMA Neurology	6. 最初と最後の頁 575 ~ 575
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1001/jamaneurol.2022.0901	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 Shibuya Kazumoto, Otani Ryo, Suzuki Yo-ichi, Kuwabara Satoshi, Kiernan Matthew C.	4. 巻 15
2. 論文標題 Neuronal Hyperexcitability and Free Radical Toxicity in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Established and Future Targets	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pharmaceuticals	6. 最初と最後の頁 433 ~ 433
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ph15040433	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13件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Kazumoto Shibuya, Atsuko Tsuneyama, Sonoko Misawa, Yo-ichi Suzuki, Tomoki Suichi, Yuta Kojima, Keigo Nakamura, Hiroki Kano, Ryo Ohtani, Yuya Aotsuka, Marie Morooka, Mario Prado and Satoshi Kuwabara
2. 発表標題 Different patterns of sensory nerve involvement in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy subtypes
3. 学会等名 The Peripheral Nerve Society (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 澁谷和幹、鈴木陽一、三澤園子、水地智基、常山篤子、中村圭吾、狩野裕樹、大谷亮、諸岡茉里恵、青墳佑弥、Mario Prado、桑原聡
2. 発表標題 球脊髄性筋萎縮症の症状進行速度における神経軸索興奮性の関与
3. 学会等名 第62回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 澁谷和幹、常山篤子、三澤園子、鈴木陽一、水地智基、小島雄太、狩野裕樹、大谷亮、青墳佑弥、諸岡茉里恵、Mario Prado、桑原聡
2. 発表標題 慢性炎症性脱髄性ニューロパチーにおける感覚神経障害の臨床病型による差異
3. 学会等名 第32回日本末梢神経学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 澁谷和幹、鈴木陽一、三澤園子、水地智基、常山篤子、中村圭吾、狩野裕樹、桑原聡
2. 発表標題 筋萎縮性側索硬化症の閾値追跡経頭蓋2連発磁気刺激検査による上位運動ニューロン評価
3. 学会等名 第61回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 澁谷和幹、常山篤子、三澤園子、水地智基、鈴木陽一、小島雄太、中村圭吾、狩野裕樹、Mario Prado、桑原聡
2. 発表標題 慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチーにおける脳神経麻痺の特徴と治療反応性
3. 学会等名 第38回日本神経治療学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 澁谷和幹
2. 発表標題 手根管症候群の圧迫・虚血によるイオンチャネルの変化
3. 学会等名 第31回日本末梢神経学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 澁谷和幹
2. 発表標題 ALSの新たな展開 Gold Coast診断基準
3. 学会等名 第50回日本臨床神経生理学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 澁谷和幹
2. 発表標題 GBS/CIDPにおける生物学・免疫学と電気生理学の接点 血液神経関門と脱髄分布
3. 学会等名 第 50回日本臨床神経生理学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 澁谷和幹、鈴木陽一、三澤園子、水地智基、常山篤子、小島雄太、中村圭吾、狩野裕樹、大谷亮、青墳佑弥、諸岡茉里恵、Mario Prado、桑原聡
2. 発表標題 筋萎縮性側索硬化症における上位・下位運動神経興奮性増大の関与
3. 学会等名 第 50回日本臨床神経生理学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kazumoto Shibuya
2. 発表標題 Overview of Axonal Excitability studies
3. 学会等名 7th Asian Oceanian Congress on Clinical Neurophysiology（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kazumoto Shibuya, Yo-ichi Suzuki, Sonoko Misawa, Yukari Sekiguchi, Tomoki Suichi, Atsuko Tsuneyama, Keigo Nakamura and Satoshi Kuwabara
2. 発表標題 Assessment of upper motor neuron function utilizing threshold tracking transcranial magnetic stimulation in amyotrophic lateral sclerosis
3. 学会等名 7th Asian Oceanian Congress on Clinical Neurophysiology（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 澁谷和幹、大谷亮、水地智基、中村圭吾、諸岡茉里恵、青墳佑弥、三澤園子、桑原聡
2. 発表標題 筋萎縮性側索硬化症における上位運動ニューロン徴候と運動野興奮性増大の関係
3. 学会等名 第63回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大谷亮、澁谷和幹、三澤園子、水地智基、青墳佑弥、狩野裕樹、諸岡茉里恵、大櫛萌子、桑原聡
2. 発表標題 Facial onset sensory and motor neuronopathyにおける末梢神経軸索興奮性変化
3. 学会等名 第33回日本末梢神経学会学術大会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 鈴木則宏 他	4. 発行年 2022年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 332
3. 書名 Annual Review 神経 2022	

1. 著者名 神田隆 他	4. 発行年 2022年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 512
3. 書名 末梢神経障害	

〔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
研究 分 担 者	桑原 聡 (Kuwabara Satoshi) (70282481)	千葉大学・大学院医学研究院・教授 (12501)	
研究 分 担 者	鈴木 陽一 (Suzuki Yo-ichi) (80818485)	千葉大学・医学部附属病院・医員 (12501)	

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