

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 6 月 29 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04192

研究課題名(和文) ミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク(MOG)抗体関連神経疾患の臨床・病態解析

研究課題名(英文) Clinical and Pathophysiological analysis of myelin Oligodendrocyte Glycoprotein antibody-Associated Neurologic Disease

研究代表者

藤原 一男 (FUJIHARA, KAZUO)

東北大学・医学系研究科・大学院非常勤講師

研究者番号：70280873

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,200,000円

研究成果の概要(和文)：ミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク(MOG)抗体陽性神経疾患において、1)日本と欧米例は年齢、性別、臨床型などの分布はほぼ同様だった。2)我々が発見したMOG抗体陽性大脳皮質脳炎は、一側大脳皮質にFLAIR高信号がみられてんかん発作を呈する型と両側前頭葉内側皮質病変による対麻痺を呈する型の2つがみられた。3)MOG抗体陽性脳生検例の病理学的解析で、小静脈周囲の脱髄が本疾患に特徴的で、MOGが他のミエリンタンパクに比べて優位に脱落していた。免疫細胞の浸潤はCD4有意だった。これらの所見は多発性硬化症やアクアポリン4抗体陽性視神経脊髄炎とも異なり、本疾患の独立性を示唆する知見である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク抗体陽性神経疾患(MOGAD)は、国際的に注目されている中枢神経の炎症性脱髄疾患である。本研究は日本人MOGAD症例の特徴を明らかにした。再発性MOGADの再発予防には免疫抑制治療が必要で、多発性硬化症(MS)の疾患修飾薬は無効である。本疾患の正確な診断が適切な治療選択に重要である。また2型のMOG抗体陽性大脳皮質脳炎は、我々が世界に先駆けて報告しその後次々に同様の症例が報告されている。その病態解明が今後必要である。またperivenous demyelinationは本疾患の独立性を支持する病理所見であり、最近Brain誌に報告し注目されている。

研究成果の概要(英文)：We analyzed the clinical and pathophysiological aspects of myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG)-antibody-associated disease,(MOGAD).1) Clinical features of MOGAD cases were similar in Japanese and Western cases.2) We identified two types of MOG-antibody-associated cerebral cortical encephalitis (1.unilateral cerebral cortical lesion with epilepsy and 2.bilateral medial frontal cortical lesions with paraplegia). 3)Neuropathological study of MOGAD revealed that perivenous demyelination is the feature of the disease and MOG staining was preferentially lost in comparison with other myelin proteins, and the infiltrating lymphocytes were mainly CD4+. These findings indicated that MOGAD is an entity distinct from multiple sclerosis and aquaporin-4-antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorders.

研究分野：神経免疫学

キーワード：ミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク 脱髄疾患 自己抗体 自己免疫性脳炎

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

ミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク(MOG)はイムノグロブリンスーパーファミリーに属するミエリンタンパクであり、ミエリン鞘の最外層に局在する。そのため、病原性の抗体やリンパ球が結合し細胞組織傷害の標的となりうる。実際、MOG タンパクを免疫源とする実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)は、30年前から研究されてきており脱髄疾患における病態解析のモデルとして利用されてきた。一方、ヒトの疾患における MOG 抗体の検出についても数多くの研究が行われてきたが、それらは直線的な抗原による ELISA や変性タンパクを用いた Western blot による検討であり、多発性硬化症(Multiple Sclerosis, MS)や他の脱髄疾患、あるいは健常対照群でも検出され、MOG 抗体陽性例に特徴的な臨床や画像所見などを見いだすことはできなかった。

しかし 2007 年に O'Connor らが細胞に MOG を発現させた系(Cell-based assay, CBA)で MOG の三次元的なコンフォメーションを認識する MOG 抗体の検出法を報告し、その後我々(Sato DK et al. Neurology 2014 他)や欧州の研究グループなどが、アクアポリン 4(Aquaporin 4, AQP4)抗体陰性視神経脊髄炎スペクトラム疾患(Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders, NMOSD)や視神経炎、脊髄炎、急性散在性脳脊髄炎(Acute disseminated Encephalomyelitis, ADEM)などの症例において CBA を用いて MOG 抗体を検出するようになった。

Oxford 大学と我々のグループによる CBA による MOG 抗体方法のより詳細な検討では、HEK 細胞に full-length あるいは short-length のいずれの MOG をトランスフェクトするか、また二次抗体としてどのような抗体製剤を用いるかによって、MOG 抗体陽性となる症例は大きく異なることがわかってきた。そして、full-length MOG をトランスフェクトし、二次抗体として抗ヒト IgG1 抗体を用いると特徴的なグループの疾患群が検出されることがわかった(Waters P et al. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2015)。この方法を用いると、視神経炎(病変が長く、浮腫が顕著で視神経が蛇行する)や長大な脊髄炎、AQP4 抗体陰性 NMOSD(左右の視神経炎が同時に発症する例や腰仙髄領域を侵す脊髄炎が比較的多い)や ADEM 症例の一部が陽性になり、一方、典型的な MS、AQP4 抗体陽性 NMOSD や健常対照群などは陰性になることがわかった。この結果は、我々(タイ症例は Siritho et al. J Neurol Sci 2015, インド症例は Pandit L et al. MS Journal Experimental, Translational and Clinical in press)や他のグループによる諸外国の MOG 症例による解析でも同様であった。

これらの MOG 抗体陽性症例は、神経内科のみならず小児科、眼科、内科、泌尿器科など多数の診療科で経験されており、多数の MOG 抗体陽性例における臨床的特徴、画像、免疫及び病理病態解析や治療法の確立は研究のみならず診療上の急務であった。

### 2. 研究の目的

我々は長年 MS 及び AQP4 抗体陽性 NMOSD などを検討し、CBA による MOG 抗体検出法の検討を行ってきた。その中で、AQP4 抗体陰性 NMOSD の一部の症例が MOG 抗体陽性になることを見出した(Sato DK et al. Neurology 2014 他)。さらに AQP4 抗体陰性 NMOSD 以外にも視神経炎、脊髄炎、ADEM や他の脳症候群の一部で MOG 抗体が陽性になることを見出した。我が国の CBA による MOG 抗体検査の大部分は私どもの研究室で実施されている。そして、この MOG 抗体というバイオマーカーにより、特徴的な臨床症候や MRI 所見に加えてその免疫病態や治療反応性が MS や AQP4 抗体陽性 NMOSD などと同様であるのか、あるいは異なるかを明らかにすることは、临床上の重要な課題であると考えた。

### 3. 研究の方法

#### (1)MOG 抗体陽性神経疾患の臨床、画像解析と新たな MOG 抗体陽性関連疾患の提唱

約 200 例の MOG 陽性例のデータを蓄積しており、さらに症例数を増やして病型ごとに臨床症候、MRI や血液、髄液検査所見などを分析した。MS や AQP4 抗体陽性 NMOSD の所見との相違や ADEM の MOG 抗体陽性例と陰性例での比較を行った。

また我々は、新たに MOG 抗体陽性例の一部に“**てんかん発作や脳症症候を呈する片側性大脳皮質脳炎**”を見出した。これは既知の自己免疫性脳炎とは異なっており、その解析を行った。

#### (2)液性及び細胞性免疫病態の解析

MOG 抗体陽性症例の急性増悪期、寛解期の検体を用いて、Beads Array 法により血清、髄液中のサイトカイン、ケモカインなど 30 種類の液性免疫因子を同時に解析し、MS、AQP4 抗体陽性 NMOSD、対照群などとの病態比較検討を行い、治療反応性との関連を分析した。また末梢血の T 細胞、B 細胞などのリンパ球サブセットをフローサイトメーターや培養系を用いて解析した。

#### (3)病理学的検討

我々は AQP4 抗体陽性 NMOSD に特異なアストロサイトパチーを報告した(Brain 2007, Ann Neurol 2009, Neurology 2010 等)。一方 MOG 抗体陽性例では、脱髄が主体との脳生検例の報告がある。また最近我々は MOG 抗体陽性症例の急性期の髄液を用いて、ミエリン傷害のマーカーであるミエリン塩基性タンパク(Myelin Basic Protein, MBP)、アストロサイト傷害マーカーであるグリア繊維性酸性タンパク(Glial Fibrillary Acidic Protein, GFAP)を測定し、臨床病型が NMOSD でも、MOG 抗体陽性例では AQP4 抗体陽性 NMOSD と異なり、GFAP の高値はみられず、一方 MBP は MS よりも高値であることを報告した(Kaneko et al. JNNP 2016)

本研究では、MOG 抗体陽性例の脳生検標本の免疫病理学的解析を行った。

#### (4)治療反応性の解析

MOG 抗体陽性例の最適な治療法は不明である。しかし一部の例は MOG 抗体が急性期のみ陽性で、その後陰性化し単発性と思われる。また持続的に陽性で再発例もある。MOG 抗体と単発性、再発性との関連を明らかにした。また我々が MOG 抗体を検出した例で MS 治療薬のインターフェロン $\gamma$  やフィンゴリモドが投与され短期間で再発した症例がある。これらの結果を含めて、MOG 抗体の推移、免疫病態や実際の臨床経過と治療効果などを解析した。

### 4. 研究成果

#### (1)-1.MOG 抗体陽性疾患の臨床的解析

本疾患 259 例において、男女比はほぼ 1:1 で、発症年齢は 10 歳以下から 70 台まで広く分布していたが、10 歳、35 歳、55 歳あたりでの発症がやや多かった。臨床型は小児では視神経炎と ADEM が多く、一部の症例は MS と診断されていた。一方、成人は視神経炎が最も多く、一部の症例は大脳皮質脳炎だった。脊髄炎は成人に多く半数が 3 椎体以上の長大病変だった。MOG は成熟したミエリンのマーカーであり、本疾患におけるこのような年齢と臨床型との関係はミエリンの成熟と関連していることが推察された。経時的に MOG 抗体価が低下する症例では再発は少なく、高値が継続する例では再発が起こりやすかった(欧州 MS 学会[ECTRIMS]で発表し、1200 演題の中から学会最終日のクリニカルハイライトで注目すべき 20 題の 1 つとして紹介された)。

#### (1)-2.MOG 抗体陽性自己免疫性脳炎

我々が初めて報告した MOG 抗体陽性“てんかん発作を呈する片側性大脳皮質脳炎”及び“対麻痺を呈する両側前頭葉内側皮質脳炎”はそれぞれ 39 例、10 例を集めた。しばしばこの大脳皮質脳炎で初発し、その後視神経炎や ADEM などで再発していたが、非再発例もあった。また急性期にはステロイドパルス療法が有効だった。

#### (2)-1.MOG 抗体陽性疾患の髄液サイトカインプロフィール

急性期の髄液における総合的なサイトカイン解析では、IL-6、IL8 などの Th17 関連サイトカインの発現亢進が特徴的で、そのパターンは AQP4 抗体陽性 NMOSD に類似していたが、MS とは大きく異なっていた(Kaneko et al. JNNP 2018)。この結果は、本疾患の病態に根差した治療方針を考えるうえでも重要な知見である。

#### (2)-2.MOG 抗体陽性者の末梢血 T 細胞の反応性

24 名の抗 MOG 抗体陽性患者、20 名の抗 AQP4 抗体陽性患者および 17 名の健常者から末梢血単核球細胞(PBMC)を分離した。全長をカバーし 10 アミノ酸ずつオーバーラップするように合成した 14 種類の MOG ペプチド、脱髄性疾患に於いて応答性が報告されている 5 種類の AQP4 ペプチド、2 種類の MBP ペプチド、2 種類の PLP ペプチドを PBMC にそれぞれ添加して培養した。フローサイトメーターにより CD4 T 細胞における活性化マーカーである CD69 発現を検討し、非刺激群との Stimulation Index を算出し 2 以上を有意とし、正常コントロールと比較検討した。また、同様の培養細胞において、細胞内サイトカイン産生(IFN- $\gamma$ 、GM-CSF)を、フローサイトメーターを用いて解析し、同じく中枢神経抗原に対する T 細胞反応性を評価した。

健常者との比較において、抗 MOG 抗体陽性患者由来 T 細胞は MOG p16-40、p181-205 に対し有意に CD69 発現が増加していた。また健常者との比較において、抗 MOG 抗体陽性患者由来 T 細胞は MOG p16-40 に対し有意に GM-CSF の産生が増加していた。また 3 名の抗 MOG 抗体陽性患者において急性期と寛解期における T 細胞のペプチド反応性を解析したところ、3 名とも急性期で CD69 発現が増加している傾向がみられた。一方、AQP4 抗体陽性 NMOSD においては、健常者との比較において、AQP4 p21-40、p211-230、MOG p166-190 に対し有意に CD69 発現の増加がみられ、活性化が確認された。

#### (3) MOG 抗体陽性疾患の神経病理学的解析

脳生検が施行された MOG 抗体陽性症例のうち、病理学的に脱髄病巣が確認された 10 例を対象にした。発症年齢は 30.5 歳(中央値、範囲 9-64 歳)であった。脳生検は、発症から 1 ヶ月(中央値、範囲 0.5-96 ヶ月)で施行されており、内 7 例は未治療であった。臨床診断は、急性散在性脳脊髄炎が 2 例、再発性散在性脳脊髄炎が 1 例、脳症を伴わない多発脳病変が 3 例、進行性白質脳症が 3 例、皮質性脳炎が 1 例であった。

病理学的には、その臨床診断に関わらず、大多数が急性散在性脳脊髄炎の特徴とされる血管周囲性脱髄病巣、またはその癒合性病変を呈しており、多発性硬化症様の広範な脱髄病巣は希であった。MOG 抗体陽性疾患における脱髄病巣は、35%において MOG 優位の髄鞘脱落を示しており、myelin associated glycoprotein (MAG) 優位の脱髄パターンを特徴とする視神経脊髄炎と対称的であった。血管周囲の炎症細胞浸潤は、マクロファージ及び T 細胞が主体であり、CD4 陽性細胞が優位であった。一方で B 細胞の浸潤は軽度であった。免疫グロブリンや活性補体などの液性免疫因子の沈着は、血管周囲及び脱髄病巣におけるマクロファージ内で時に認められたが、その頻度は視神経脊髄炎と比較して非常に少なかった。(Takai et al. Brain 2020)

#### (4) MOG 抗体陽性疾患の治療反応性の解析

上記のごとく、経時的に MOG 抗体価が低下する症例では再発は少なく、高値が継続する例では再発が起こりやすかった。これは AQP4 抗体陽性 NMOSD とは大きく異なる特徴である。

MOG 抗体陽性疾患の症例で、主に小児例(26 例)で臨床的に MS と診断され MS の治療薬であるインターフェロン  $\beta$  の投与が投与されたが、治療前後で再発率の低下はみられなかった。AQP4 抗体陽性 NMOSD と同様にステロイド長期内服は再発予防に有効であると思われた。その他、我々が行った国際共同調査ではアザチオプリンやミコフェノール酸モフェチル、リツキシマブ、プログラフなども本疾患の再発予防に用いられていた。ただ注目すべき事実は、AQP4 抗体世末井 NMOSD と異なり、MOG 抗体陽性疾患では、リツキシマブを投与して末梢血中の B 細胞が 1%以下に低下しているにも関わらず再発する例がみられたことである(論文投稿中)。B 細胞の病態における関与が両疾患で異なるのかもしれない。

我々は NMOSD に対する satralizumab (anti-IL-6 受容体)、inebilizumab (anti-CD19)の国際治験において、一部 AQP4 抗体陰性例の治療結果も報告した(yamamura et al. N Engl J Med 2019, Cree et al. Lancet 2019)。その症例数は比較的少なかったが、AQP4 抗体陽性例で明らかな再発リスクの減少(約 80%)がみられたのに対して、AQP4 陰性例では治療効果ははっきりしなかった(inebilizumab の治験では 8 例の MOG 抗体陽性例が含まれていた)。結論を得るにはさらに多数例での解析が必要だが、これらの結果は、MOG 抗体陽性疾患の病態における IL-6 受容体や CD19 の関与は AQP4 抗体陽性 NMOSD とは異なっていることを示唆している。

以上のように、MOG 抗体陽性疾患の治療についてはまだデータが蓄積されつつある段階である。今後、それらの知見を集約して本疾患の治療戦略を練り上げていく必要がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計36件（うち査読付論文 35件／うち国際共著 12件／うちオープンアクセス 21件）

1. 著者名 Shosha E, Dubey D, Palace J, Nakashima I, MD, Jacob A, Fujihara K, Takahashi T, Whittam D, Leite MI, Misu T, Takai Y, Messina S, Elson L, Majed M, Flanagan E, Gadoth A, Huebert C, Sagen J, Greenberg BM, Levy M, Banerjee A, Weinshenker B, Pittock SJ	4. 巻 91
2. 論文標題 Area Postrema Syndrome: Frequency, Criteria and Severity in AQP4-IgG positive NMOSD	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neurology	6. 最初と最後の頁 e1642-e1651
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1212/WNL.0000000000006392	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 該当する

1. 著者名 Hillebrand S, Schanda K, Nigritinou M, Tsymala I, Bohm D, PeschL P, Bauer J, Takai T, Fujihara K, Nakashima I, Misu T, Reindl M, Lassmann H, Brndl M	4. 巻 37
2. 論文標題 Circulating AQP4-specific auto-antibodies alone can induce neuromyelitis optica spectrum disorder in the rat	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Acta Neuropathol	6. 最初と最後の頁 467-485
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00401-018-1950-8	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 Kuroda H, Nishiyama S, Matsumoto Y, Misu T, Fujihara K, Aoki M	4. 巻 10
2. 論文標題 Experience from an intractable multiple sclerosis case with rebound syndrome after fingolimod cessation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clin Exp Neuroimmunol	6. 最初と最後の頁 59-62
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) org/10.1111/cen3.12504	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 Palace J, Lin DY, Zeng D, Majed M, Elson L, Hamid S, Messina S, Misu T, Sagen J, Whittam D, Takai Y, Leite MI, Weinshenker B, Cabre P, Jacob A, Nakashima I, Fujihara K, Pittock SJ	4. 巻 142
2. 論文標題 Outcome prediction models in AQP4-IgG positive neuromyelitis optica spectrum disorders: tools for clinical practice and drug trial design	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Brain	6. 最初と最後の頁 1310-1323
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/brain/awz054	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 Jarius S, Paul F, Aktas O, Asgari N, Dale RC, de Seze J, Franciotta D, Fujihara K, Jacob A, Kim HJ, Kleiter I, Kumpfel T, Levy M, Palace J, Ruprecht K, Saiz A, Trebst C, Weinshenker BG, Wildemann B	4. 巻 15
2. 論文標題 MOG encephalomyelitis: international recommendations on diagnosis and antibody testing	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Neuroinflammation	6. 最初と最後の頁 134
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12974-018-1144-2	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 該当する

1. 著者名 Jurynczyk M, Jacob A, Fujihara K, Palace J	4. 巻 -
2. 論文標題 Myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) antibody-associated disease: practical considerations	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Pract Neurol	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) 10.1136/practneurol-2017-001787	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 Misu T, Fujihara K	4. 巻 10
2. 論文標題 NMO spectrum and MOG-antibody-related disseminated encephalomyelitis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clin Exp Neuroimmunol	6. 最初と最後の頁 9-17
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) org/10.1111/cen3.12491	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 Fujihara K	4. 巻 32
2. 論文標題 Neuromyelitis optica spectrum disorders: still evolving and broadening	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Curr Opin Neurol	6. 最初と最後の頁 385-394
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/WCO.0000000000000694	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 Kanamori Y, Nakashima I, Takai Y, Misu T, Kuroda H, Nishiyama S, Takahashi T, Sato S, Fujimori J, Higuchi J, Itoyama Y, Aoki M, Fujihara K	4. 巻 88
2. 論文標題 Impact of the Great East Japan Earthquake in 2011 on MS and NMOSD: a study in Sendai, Japan.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Neurol Neurosurg Psychiatry	6. 最初と最後の頁 362-364
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/jnnp-2016-313890	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 Ogawa R, Nakashima I, Takahashi T, Kaneko K, Akaishi T, Takai Y, Sato DK, Nishiyama S, Misu T, Kuroda H, Aoki M, Fujihara K	4. 巻 4
2. 論文標題 MOG-antibody-positive, benign, unilateral, cerebral cortical encephalitis with epilepsy	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm	6. 最初と最後の頁 e322
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1212/NXI.0000000000000322	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 Fujimori J, Takai Y, Nakashima I, Sato DK, Takahashi T, Kaneko K, Nishiyama S, Watanabe M, Tanji H, Kobayashi M, Misu T, Aoki M, Fujihara K	4. 巻 88
2. 論文標題 Bilateral frontal cortex encephalitis and paraparesis in a patient with anti-MOG antibodies	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Neurol Neurosurg Psychiatry	6. 最初と最後の頁 534-536
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/jnnp-2016-315094	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 Asgari N, Flanagan EP, Fujihara K, Kim HJ, Skejoe HPB, Wuerfel J, Kuroda H, Kim SH, Maillart E, Marignier R, Pittock SJ, Paul F, Weinshenker BG	4. 巻 4
2. 論文標題 Disruption of the leptomeningeal blood barrier in neuromyelitis optica spectrum disorder	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm	6. 最初と最後の頁 e343
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1212/NXI.0000000000000343	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 該当する

1. 著者名 Akaishi T, Nakashima I, Mugikura S, Aoki M, Fujihara K	4. 巻 306
2. 論文標題 Whole brain and grey matter volume of Japanese patients with multiple sclerosis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Neuroimmunol	6. 最初と最後の頁 68-75
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jneuroim.2017.03.009	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 Fujimori J, Nakashima I, Baba T, Meguro Y, Ogawa R, Fujihara K	4. 巻 9
2. 論文標題 Cognitive Impairment in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: A comparison of the Wechsler Adult Intelligence Scale-III and the Wechsler Memory Scale Revised with the Rao Brief Repeatable Neuropsychological Battery	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 eNeurologicalSci	6. 最初と最後の頁 3-7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ensci.2017.09.001	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 Nishiyama S, Misu T, Shishido-Hara Y, Nakamichi K, Saijo M, Takai Y, Takei K, Yamamoto N, Kuroda H, Saito R, Watanabe M, Tominaga T, Nakashima I, Fujihara K, Aoki M	4. 巻 5
2. 論文標題 Fingolimod-associated PML with mild IRIS in multiple sclerosis: a clinicopathological study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm	6. 最初と最後の頁 e415
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1212/NXI.0000000000000415	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 Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee, et al T, Comi G, Correale J, Fazekas F, Filippi M, Freedman MS, Fujihara K, Galetta SL, Hartung HP, Kappos L,	4. 巻 17
2. 論文標題 Diagnosis of Multiple Sclerosis: 2017 Revisions of the McDonald Criteria	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Lancet Neurol	6. 最初と最後の頁 162-173
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/S1474-4422(17)30470-2	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 該当する



1. 著者名 Miyamoto K, Fujihara K, Kira J, Kuriyama N, Matsui M, Takakoshi A, Kusunoki S	4. 巻 -
2. 論文標題 A nationwide epidemiological study of neuromyelitis optica in Japan	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Neurol Neurosurg Psychiatry	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) 10.1136/jnnp-2017-317321	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 Matsumoto Y, Norshalena S, Tsuchiya M, Kaneko C, Kubo J, Yamamoto T, Takahashi T, Fujihara K	4. 巻 4
2. 論文標題 Severe aquaporin 4-IgG-positive neuromyelitis optica with disseminated herpes zoster in a pregnant woman successfully treated with intravenous immunoglobulins	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Mult Scler J Exp Transl Clin	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) 10.1177/2055217318758119	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 Asato Y, Kamitani T, Ootsuka K, Kuramochi M, Nakanishi K, Shimada T, Takahashi T, Misu T, Aoki M, Fujihara K, Kawabata Y	4. 巻 58
2. 論文標題 A Case of Transient Pulmonary Interstitial Lesions in Aquaporin-4-positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Intern Med	6. 最初と最後の頁 2981-2986
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.0580-17	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 Kaneko K, Sato DK, Nakashima I, Ogawa R, Akaishi T, Takai Y, Nishiyama S, Takahashi T, Misu T, Kuroda H, MD1), Tanaka S, Nomura K, Yuji Hashimoto Y, Callegaro D, Steinman L, Fujihara K, Aoki M	4. 巻 89
2. 論文標題 CSF cytokine profile in MOG-IgG+neurologic disease is similar to AQP4-IgG+NMOSD but distinct from MS: a cross-sectional study and potential therapeutic implications	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Neurol Neurosurg Psychiatry	6. 最初と最後の頁 927-936
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/jnnp-2018-317969	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 Akaishi T, Nakashima I, Sato DK, Takahashi T, Fujihara K	4. 巻 27
2. 論文標題 Neuromyelitis optica spectrum disorders	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Neuroimaging Clin N Am	6. 最初と最後の頁 251-265
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.nic.2016.12.010	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 Kim SM, Kim SJ, Lee HJ, Kuroda H, Palace J, Fujihara K	4. 巻 10
2. 論文標題 Differential diagnosis of neuromyelitis optica spectrum disorders	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Ther Adv Neurol Disord	6. 最初と最後の頁 265-289
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1756285617709723	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 Fujihara K, Sato DK, Nakashima I, Takahashi T, Kaneko K, Ogawa R, Akaishi T, Matsumoto Y, Takai Y, Nishiyama S, Kuroda H, Misu T, Aoki M.	4. 巻 9(Suppl.1)
2. 論文標題 MOG-IgG-associated disease: an overview	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clin Exp Neuroimmunol	6. 最初と最後の頁 48-55
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) org/10.1111/cen3.12434	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 dos Passos GR, Oliveira LM, da Costa BK, Apostolos-Pereira SL, Callegaro D, Fujihara K, Sato DK	4. 巻 -
2. 論文標題 MOG-IgG-associated optic neuritis, encephalitis, and myelitis (MONEM): lessons learned from neuromyelitis optica spectrum disorder	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Front Neurol	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) org/10.3389/fneur.2018.00217	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 Kuroda H, Fujihara K	4. 巻 60
2. 論文標題 Commentary: Children with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies-associated disease: relation of phenotypes to central nervous system myelin maturation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Dev Med Child Neurol	6. 最初と最後の頁 339-340
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/dmcn.13691	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 Fujihara K	4. 巻 9
2. 論文標題 2017 Japanese Guidelines for Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica: achievements and challenges	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clin Exp Neuroimmunol	6. 最初と最後の頁 4-6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) org/10.1111/cen3.12450	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 黒田 宙、藤原一男	4. 巻 119
2. 論文標題 左眼の奥が痛くて、物が見えづらいんです(左眼痛、左視力低下)	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 内科「症候から考える画像診断アトラス」	6. 最初と最後の頁 578-581
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 Pittock SJ, Berthele A, Fujihara K, Kim HJ, Levy M, Palace J, Nakashima I, Terzi M, Totolyan N, Viswanathan S, Wang KC, Pace A, Fujita KP, Armstrong R, Wingerchuk DM	4. 巻 381
2. 論文標題 Trial of eculizumab in aquaporin-4 positive neuromyelitis optica spectrum disorder	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 n Engl J Med	6. 最初と最後の頁 614-625
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1056/NEJMoa1900866.	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 該当する

1. 著者名 Cree B, Bennett JL, Kim HJ, Weinshenker BG, Pittock SJ, Wingerchuk DM, Fujihara K, Paul F, Cutter GR, Marignier R, Green AJ, Aktas O, Hartung HP, Lublin FD, Drappa J, Barron G, Madani S, Ratchford JN, She D, Cimbora D, Katz E	4. 巻 394
2. 論文標題 A randomised, placebo-controlled, double-blind trial of inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder: results of the N-Momentum study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Lancet	6. 最初と最後の頁 1352-1363
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/S0140-6736(19)31817-3	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 該当する
1. 著者名 Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K, Palace J, Greenberg B, Zakrzewska-Pniewska B, Patti F, Tsai CP, Saiz A, Yamazaki H, Kawata Y, Wright P, De Seze J	4. 巻 381
2. 論文標題 Trial of satralizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 N Engl J Med	6. 最初と最後の頁 2114-2124
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1056/NEJMoa1901747	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 該当する
1. 著者名 Takai Y, Misu T, Kaneko K, Chihara N, Narikawa K, Tsuchida S, Nishida H, Komori T, Seki M, Komatsu T, Nakamagoe K, Ikeda T, Yoshida M, Takahashi T, Ono H, Nishiyama S, Kuroda H, Nakashima I, Suzuki H, Bradl M, Lassmann H, Fujihara K, Aoki M	4. 巻 143
2. 論文標題 Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: an immunopathological study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Brain	6. 最初と最後の頁 1431-1446
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/brain/awaa102.	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 該当する
1. 著者名 Hino-Fukuyo N, Haginoya K, Takahashi T, Nakashima I, Fujihara K, Takai Y, Akasaka M, Kure S	4. 巻 41
2. 論文標題 Long-term outcome of a group of Japanese children with myelin-oligodendrocyte glycoprotein encephalomyelitis without preventive immunosuppressive therapy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Brain Dev	6. 最初と最後の頁 790-795
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.braindev.2019.06.004	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 Fujimori J, Takahashi T, Matsumoto Y, Fujihara K, Takai Y, Misu T, Nakashima I	4. 巻 334
2. 論文標題 Two Japanese cases of anti-MOG antibody-associated encephalitis that mimicked neuro- Behcet ' s disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Neuroimmunol	6. 最初と最後の頁 577002
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jneuroim.2019.577002	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 Fujimori J, Fujihara K, Ogawa R, Baba T, Wattjes M, Nakashima I	4. 巻 267
2. 論文標題 Regional brain volume losses and the patterns in multiple sclerosis; a cluster analysis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Neurol	6. 最初と最後の頁 395-405
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00415-019-09595-4.	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 Kleerekoper I, Herbert MK, Kuiperij HB, Sato DK, Fujihara K, Callegaro D, Marignier R, Saiz A, Senel M, Tumani H, de Jong BA, Trip SA, Nakashima I, Verbeek MM, Petzold A	4. 巻 91
2. 論文標題 CSF levels of glutamine synthetase and GFAP to explore astrocytic damage in seronegative NMOSD	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Neurol Neurosurg Psychiatry	6. 最初と最後の頁 605-611
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/jnnp-2019-322286	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 Fujihara K	4. 巻 32
2. 論文標題 Neuromyelitis optica spectrum disorders: still evolving and broadening.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Curr Opin Neurol	6. 最初と最後の頁 385-394
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/WCO.0000000000000694.	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 -

〔学会発表〕 計28件（うち招待講演 28件 / うち国際学会 28件）

1. 発表者名 Fujihara K.
2. 発表標題 World atlas of NMO. NMO state of the union, building on success: the next decade of NMO
3. 学会等名 10th Annual International NMO Roundtable Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Fujihara K
2. 発表標題 Was anything left aside in the 2017 McDonald criteria for the diagnosis of MS?
3. 学会等名 19th Annual Congress of Brazilian Committee for Treatment and Research in multiple Sclerosis (BCTRIMS) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Fujihara K
2. 発表標題 Predominantly spinal MS versus seronegative NMOSD: diagnostic issues
3. 学会等名 19th Annual Congress of Brazilian Committee for Treatment and Research in multiple Sclerosis (BCTRIMS) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Fujihara k
2. 発表標題 Differential diagnosis of demyelinating diseases) NMO Spectrum Disorders: an Update
3. 学会等名 3rd Russian Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (RUCTRIMS) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Fujihara K
2. 発表標題 Learning from NMOSD Patients) Toward approved NMOSD therapeutics: clinical perspectives
3. 学会等名 Guthy-Jackson Charitable Foundation NMO Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Fujihara K
2. 発表標題 NMOSD Current concept and clinical management: MOG-antibody disease update and differentiation from MS and AQP4-antibody positive disease
3. 学会等名 34th Congress of European Committee on Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Fujihara K
2. 発表標題 The Approach to the Management of Indeterminate MS/NMOSD
3. 学会等名 11th Pan-Asian Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (PACTIRMS) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Fujihara K
2. 発表標題 Demyelinating Disorders, Diagnostic approach in CNS Demyelinating Diseases
3. 学会等名 16th Asian Oceanian Congress of Neurology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Fujihara K
2. 発表標題 MOG-ab-positive patients should be under the umbrella of AQP4-ab-negative NMOSD: For.
3. 学会等名 16th Asian Oceanian Congress of Neurology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Fujihara K
2. 発表標題 Long term observation of diseases at the border of MS and of pediatric MS: NMO Spectrum Disorders
3. 学会等名 26th Annual Meeting of European Charcot Foundation (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Fujihara K
2. 発表標題 The clinical spectrum and prognosis of MOG-Ab associated disease, Atypical presentation
3. 学会等名 European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) 7th Focused Workshop (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Fujihara K
2. 発表標題 Overview of clinical signs and symptoms of spinal cord pathology in MS and NMOSD: gait, pain, bladder/bowel, sexual function
3. 学会等名 International Conference on Spinal Cord Involvement and imaging in MS and NMOSD (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年



1. 発表者名 Fujihara K
2. 発表標題 Evolution of diagnostic criteria and its impact on disease management. in Session 1: advancing the diagnosis and management in MS
3. 学会等名 UCB APAC MS Summit 2017 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Fujihara K
2. 発表標題 NMOSD: an update
3. 学会等名 The 3rd Indian Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ICTRIMS) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Fujihara K
2. 発表標題 MOG-IgG-associated neurologic disease
3. 学会等名 The 3rd Indian Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ICTRIMS) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Fujihara K
2. 発表標題 Intermediate forms between MS and seronegative NMOSD, How to solve this diagnostic puzzle ?
3. 学会等名 The 18th Meeting of Brazilian Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (BCTRIMS) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Fujihara K
2. 発表標題 Is NMO a disease or syndrome with different etiologies ?
3. 学会等名 The 18th Meeting of Brazilian Committee for Treatment and Resarch in Multiple Sclerosis (BCTRIMS) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Fujihara K
2. 発表標題 Diagnostic criteria of MS: new insights and challenges
3. 学会等名 The 18th Meeting of Brazilian Committee for Treatment and Resarch in Multiple Sclerosis (BCTRIMS) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Fujihara K
2. 発表標題 Pathogenesis of NMOSD
3. 学会等名 The 23rd World Congress of Neurology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Fujihara K
2. 発表標題 Rheumatology and NMO overlap
3. 学会等名 The 23rd World Congress of Neurology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Fujihara K
2. 発表標題 Update on pathogenesis of NMOSD
3. 学会等名 The 7th Joint ECTRIMS-ECTRIMS Meeting (MSParis 2017) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Fujihara K
2. 発表標題 Symptomatic treatment in MS, NMOSD
3. 学会等名 European Charcot Foundation Symposium in The 10th Pan-Asian Committee for Teratment and Resarch in Multiple Sclerosis (PACTRIMS), (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Fujihara K
2. 発表標題 Update on pathogenesis of NMOSD
3. 学会等名 Istanbul MS Days 2017 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Fujihara K
2. 発表標題 Charcot Lecture: NMO/NMOSD and anti-MOG related CNS Demyelinating Diseases
3. 学会等名 54th Canadian Neurological Sciences Federation Congress (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Fujihara K
2. 発表標題 The differential diagnosis; NMOSD, MS, and anti-MOG
3. 学会等名 5th Indian Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ICTRIMS), (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Fujihara K
2. 発表標題 Neuropathological findings of MOG-antibody-associated disease
3. 学会等名 20th Brazilian Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (BCTRIMS), (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Fujihara K
2. 発表標題 (Main Topic 5A: MS AND DEMYELINATING DISORDERS) IS AN INTERNATIONAL CONSENSUS POSSIBLE?.
3. 学会等名 World Congress of Neurology 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Fujihara K
2. 発表標題 Role of Pathogenic Antibodies. The Example of MOG Antibody Associated IDD) From Immunology to Treatment
3. 学会等名 27th Annual Meeting of the European Charcot Foundation. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計5件

1. 著者名 藤原一男	4. 発行年 2019年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 6
3. 書名 Pocket Drugs 2019	

1. 著者名 松井 真、新野正明、岡本智子、越智博文、河内 泉、近藤誉之、清水優子、野村恭一、深澤俊行、藤原一男、真崎勝久、宮本勝一	4. 発行年 2017年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 18
3. 書名 多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017	

1. 著者名 高橋利幸、藤原一男	4. 発行年 2017年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 6
3. 書名 神経救急・集中治療ハンドブック	

1. 著者名 藤原一男	4. 発行年 2018年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 2
3. 書名 今日の治療指針 2018年版 私はこう治療している	

1. 著者名 藤原一男	4. 発行年 2018年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 6
3. 書名 Pocket Drugs 2018	

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----