

201110007B

厚生労働科学研究費補助金 創薬基盤推進研究事業

難治性てんかん患者由来 iPS 細胞を用いた新規創薬基盤の構築

平成 21 年度～平成 23 年度 総合研究報告書

研究代表者 金村 米博

平成 24 年 4 月

厚生労働科学研究費補助金 創薬基盤推進研究事業

難治性てんかん患者由来 iPS 細胞を用いた新規創薬基盤の構築

平成 21 年度～平成 23 年度 総合研究報告書

研究代表者 金村米博

平成 24 年 4 月

厚生労働科学研究費補助金 創薬基盤推進研究事業

難治性てんかん患者由来 iPS 細胞を用いた新規創薬基盤の構築

平成 21 年度～平成 23 年度 総合研究報告書

研究代表者 金村米博

平成 24 年 4 月

目 次

I. 総合研究報告

難治性てんかん患者由来 iPS 細胞を用いた新規創薬基盤の構築	1
独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター	金村米博

II. 研究成果の刊行に関する一覧表	25
--------------------------	----

平成 21 年度～平成 23 年度 厚生労働科学研究費補助金 創薬基盤推進研究事業

難治性てんかん患者由来 iPS 細胞を用いた新規創薬基盤の構築

構 成 員 名 簿

区 分	氏 名	所属施設名	職 名
研究代表者	金村米博	独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター 臨床研究センター 再生医療研究室	室長
研究分担者	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	統括診療部長
	佐藤 薫	国立医薬品食品衛生研究所 薬理部	第一室長

区 分	氏 名	所属施設名
研究協力者	正札幌子	独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター
	高田 愛	独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター
	松田一己	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
	馬場好一	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
	久保田裕子	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
	鳥取孝安	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
	臼井直敬	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
	梅岡秀一	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
	藤谷 繁	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
	池田 仁	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
	池田浩子	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
	最上友紀子	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
	池上真理子	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
	向田壮一	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
	高山留美子	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
	西村成子	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
	高尾恵美子	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
	笠井理沙	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
	山崎悦子	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
	福山哲広	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
高久保瞳	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	
井上有史	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	
小山隆太	東京大学大学院薬学系研究科 薬品作用学教室	

厚生労働科学研究費補助金（創薬基盤推進研究事業）

総合研究報告書

難治性てんかん患者由来 iPS 細胞を用いた新規創薬基盤の構築

研究代表者 金村米博

独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター 臨床研究センター 再生医療研究室 室長

研究要旨

3年間の研究開発の成果として、細胞樹立に関しては、複数のてんかん患者由来細胞およびてんかん患者由来 iPS 細胞の樹立に成功し、てんかん患者由来 iPS 細胞から効率的に神経分化誘導を行い、神経幹細胞/前駆細胞および神経系細胞に分化させることが可能であることが確認されると同時に、てんかん患者由来 iPS 細胞から作成した神経幹細胞/前駆細胞を複数ライン樹立することに成功した。また、細胞機能評価系に関しては、神経細胞およびヒトアストロサイトのアポトーシス測定系およびてんかん患者由来 iPS 細胞由来 neurosphere から分化したヒト神経細胞の細胞機能を評価するためのアッセイ系の構築に成功し、てんかん患者由来 iPS 細胞から作成した神経幹細胞/前駆細胞を応用して、これらアッセイ系を用いた解析を実施することが可能になったと考える。

総括として、本研究課題の最大の目標であった、難治性てんかん患者に由来するヒト iPS 細胞/神経幹細胞および神経細胞の作成に成功し、さらにそれら細胞を用いた評価系の開発の両方に成果を上げることができたと考える。その結果、てんかん患者由来 iPS 細胞は増殖能に優れ、この iPS 細胞から作成された神経幹細胞/前駆細胞も増幅可能な細胞であり、これら大量培養が可能な細胞を資源化して、大量培養後に神経系細胞へ分化誘導して使用する手法は、増殖能に劣るてんかん患者神経組織由来神経幹細胞を直接使用する手法と比較して、てんかんモデル細胞として創薬研究に使用する手法としては大きな優位性を有することを明らかにすることができ、てんかん患者由来 iPS 細胞を新規生物資源化することの実現可能性を証明することができた結論づける。

研究分担者

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 統括診療部長

佐藤 薫

国立医薬品食品衛生研究所 薬理部 第一室長

A. 研究目的

難治性てんかん患者に由来するヒト iPS 細胞/神経幹細胞を樹立し神経細胞を作成し、てんかんモデル細胞としての有用性を検証し、抗てんかん薬開発過程に利用可能な新規生物資源の確立とそれを応用した新規創薬評価系の開発を目指す。

B. 研究方法

1. てんかん患者由来試料の採取と臨床症状解析

難治性てんかん患者として、内側側頭葉てんかん (MTLE; 海馬硬化、等)、および新皮質てんかん (皮質形成異常による部分てんかん、等) の診療上必要な外科的処置を介して摘出された神経組織の一部および皮膚組織 (頭皮) の一部を、書面を用いたインフォームド・コンセントを行い、試料提供を受ける。提供を受けた患者の臨床症状は詳細に解析する。

2. てんかん患者由来 iPS 細胞および神経幹細胞の樹立

提供を受けた各患者由来試料から、一般的な手法を用いて浮遊系細胞あるいは接着性細胞 (線維芽細胞、等) を分離・培養する。ウイルスベクターを用

いて山中 4 因子 (Oct3/4, Sox2, c-Myc, Klf4) を細胞に遺伝子導入し、ヒト iPS 細胞樹立する。また、神経組織からは neurosphere 法を用いて神経幹細胞を樹立する。樹立したてんかん患者由来ヒト iPS 細胞/神経幹細胞に関して、正常ヒト神経幹細胞 (iPS 細胞由来、ES 細胞由来、胎児神経組織由来) を比較コントロールに使用して、以下の in vitro 特性解析を実施する。

- ①細胞形態、増殖能の評価：増殖速度、増殖率（分裂回数）、等
 - ②細胞表面マーカー分子発現様式の評価：FACS を使用した解析、等
 - ③ゲノム・遺伝子レベルでの評価：CGH アレイ、マイクロアレイ、等
3. てんかん患者由来分化細胞の作成とその特性解析
- 胚様体形成、等の手法を用いて、てんかん患者由来 iPS 細胞/神経幹細胞を分化誘導させ、神経細胞を作成し、正常ヒト神経幹細胞 (iPS 細胞由来、ES 細胞由来、胎児神経組織由来) に由来する神経細胞を比較コントロールに使用して、以下の特性解析を実施する。
- ①神経形態の特徴解析：微細構造の発達、細胞構造特異的マーカー蛋白質の免疫組織学的解析、等
 - ②突起進展の特徴解析：軸索伸張、樹状突起発達の解析、等
 - ③シナプス形成の特徴解析：シナプスマーカー蛋白質発現の免疫組織学的解析、FM1-43 を用いた神経伝達物質放出効率の解析、スパインなどシナプス特異的微細構造の形成能、等
 - ④機能蛋白質の発現解析：各種チャンネル分子、トランスポーター分子などの RT-PCR 解析、ウエスタンブロット、等
 - ⑤神経回路網形成能の評価：電気生理学的手法を用いた検討、カルシウムイメージングによる神経回路機能のモニタリング、等
 - ⑥異種細胞間の機能的相互作用の評価：神経細胞同様、グリア細胞の作製も実施し、上記①～⑥の解析を行い、さらに神経-グリア細胞連関といった異種細胞間の機能的相互作用についても検討する。

（倫理面への配慮）

本研究は、大阪医療センターにおいては、大阪医療センター医学倫理委員会にて承認を受けた「難治性脳形成障害症の病態解析と治療法開発」方法により実施した。静岡てんかん・神経医療センターにおいては、患者由来髄液を用いた研究は、静岡てんかん・神経医療センター倫理委員会にて承認された「自己免疫介在性脳炎・脳症に関する多施設共同研究 2011」の方法により同意を得た患者髄液を用いた。動物実験は、「ラスムッセン症候群等の自己免疫介在性中枢神経系疾患に関する研究」により動物実験委員会から承認された方法により行った。国立医薬品食品衛生研究所においては、動物実験は国立医薬品食品衛生研究所が保持する動物実験の適正な実施に関する規程に従った。また、ヒト iPS 細胞の使用に関しては、国立医薬品食品衛生研究所倫理委員会から承認を受けた「ヒト iPS 細胞を用いた新規 in vitro 毒性評価系の構築と創薬研究」の方法に従って実施され、研究に使用した細胞は静岡てんかんセンターにおいて匿名化した後、さらに大阪医療センターで再匿名化が実施され、2 重匿名化状態の細胞で国立医薬品食品衛生研究所に提供された。

C. 研究成果

1. てんかん患者由来試料の採取と臨床症状解析

難治性てんかん患者の中の症候性てんかんの代表で、神経幹細胞・iPS 細胞作成の元となる患者由来細胞の試料提供依頼を想定するてんかん外科症例の実態の検討を目的として、静岡てんかん・神経医療センターで 1979-2004 年にてんかん外科治療を受けた 950 症例の病態解析を実施した。その結果、難治性てんかん外科治療症例の切除標本の組織学的解析では、内側側頭葉硬化 (MTS) は 44.0%、皮質形成異常 (CD) は 14.0%、Dysembryonic neuroepithelial tumor (DNT) は 11.0%、腫瘍は 2.4% を占めた。発病年齢 (平均±SD) (歳) は、MTS は 9.6±6.34 歳、CD は 6.1±5.6 歳、DNT は 10.6±7.9 歳、腫瘍は 18.0±12.1 歳であった。手術時年齢 (平均±SD) (歳) は、MTS は 28.1±9.0 歳、CD は 18.9±11.2 歳、DNT は 21.8±10.0 歳、腫瘍は 24.5±12.8 歳であった。

手術後の発作予後の検討では、生活の支障となる発作のない class I が MTS は 81.3%、CD は 67.9%、DNT は 90.0%、腫瘍は 89.7%であった。

これら難治性てんかん外科治療症例の検討から、10-20 年にわたる抗てんかん薬治療にもかかわらず薬物抵抗性と判断されている実態が明らかとなった。これらデータを基に、iPS 細胞、神経幹細胞作成のための研究参加を依頼する症例として、外科的症治療を要した内側側頭葉硬化 (MTS) および皮質形成異常 (CD) を解析対象と決定し、使用する組織の切り出し部位等について検討を行い、患者由来試料 (神経組織および皮膚組織) の収集を実施した。

2. てんかん患者由来 iPS 細胞および神経幹細胞の樹立

静岡てんかん・神経医療センター倫理委員会および大阪医療センター医学倫理委員会の承認の下、静岡てんかん・神経医療センター脳神経外科にて外科的治療を実施され、書面を用いたインフォームド・コンセントにて研究利用に同意が得られて提供された 26 例の難治性てんかん (内側側頭葉硬化症 22 例および皮質形成異常 4 例) の患者に由来する生体試料 (神経組織および皮膚組織) から、神経系細胞および線維芽細胞の樹立を試みた。神経系細胞としては各患者由来神経組織から neurosphere 法を用いて神経幹細胞の樹立を、また血清含有培地を用いてアストロサイト様神経上皮細胞の樹立を各々実施した。さらに頭皮組織から線維芽細胞を樹立した。iPS 細胞の樹立は、レトロウイルスベクターを用いて山中 4 因子遺伝子導入し、作成を行った。これら細胞を用いた解析の結果、てんかん患者神経組織由来神経幹細胞の増殖は不良で、てんかんモデル細胞として創薬研究に応用できる生物資源化することは困難であることが明らかになった。

てんかん患者由来 iPS 細胞からは、SMAD 阻害剤を用いた分化誘導法を使用して神経系細胞への分化誘導を試み、さらに接着培養に移行させ、その細胞の神経分化能を解析した。その結果、てんかん患者由来 iPS 細胞は neurosphere 形成能を有する神経幹細胞/前駆細胞に分化誘導させることが可能であり、その神経幹細胞/前駆細胞から多数の神経細胞を作成

することが技術的に可能であることが確認された。

これら成果から、iPS 細胞を経由して、てんかん患者由来神経細胞を大量に作成することアプローチは十分な実用性を有する方法であり、てんかん患者由来 iPS 細胞およびその神経系分化細胞は、抗てんかん薬開発研究に利用可能な新規生物資源として将来性を有するものであると結論づけた。

3. てんかん患者由来分化細胞の作成とその特性解析

3.1. アポトーシス測定系の確立

抗てんかん薬の開発研究に iPS 細胞由来神経系細胞のアポトーシスを用いたスクリーニングシステムを導入するための研究として、培養ラット胎児神経細胞を用い、ApopLadder EX (タカラバイオ MK600) と Agilent 2100 パイオアナライザーにて DNA ラダー形成を応用したアポトーシス測定系の開発を行った。その結果、培養ラット胎児神経細胞は培養 7~11 日目では neurofilament、GFAP が陽性で、Staurosporine を培養 3 日目に添加することにより Caspase-3 活性の増加、DNA ラダー形成の増加が起こり、自然経過の中で培養 10 日目以降徐々に DNA ラダー形成増加を認めることを明らかにした。また、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎患者の髄液を培養 3 日目に加えた場合、培養 10 日目では DNA ラダー形成が著増し、患者髄液中の IgG 分画を培養 3 日目に加えた場合、培養 7 日目および 10 日目ともに DNA ラダー形成が抑制されることを明らかにした。

更に培養正常ヒトアストロサイト (NHA) を用いて、DNA ラダー形成と Caspase-3 活性測定を用いたアポトーシス測定系の開発を実施した。その結果、NHA は、Staurosporine を培養 7 日目に添加することにより Caspase-3 活性の増加、DNA ラダー形成の増加が引き起こされ、自然経過の中で培養 7 日目以降に加速度的に Caspase-3 活性が上昇し、培養 19 日目以降 DNA ラダー形成の増加を認めることを明らかにした。これら成果によって、培養ヒトアストロサイトの自然アポトーシスを利用して、薬剤のアストロサイトのアポトーシスへの影響を簡便に評価する系の開発に大きく前進できたと考える。

3.2. 薬効・毒性評価に適合した実験系の確立

神経形態・突起進展の特徴解析としては、新生ラ

ット海馬歯状回顆粒細胞の初代培養系をサンプルとして、樹状突起と軸索を免疫組織化学的手法により可視化する条件の最適化を行った。シナプス形成の特徴解析としては、培養海馬切片 CA3 野錐体細胞を用いて、後シナプス部位マーカー蛋白質 PSD95 を発現するスパインの定量化を試み、初代培養歯状回顆粒細胞を用いて前シナプス部位のシナプス小胞に FM1-43 をとりこませ高カリウム刺激し、消失したシグナルを機能的な前シナプス部位として計数し、前シナプス部位と後シナプス部位のそれぞれの発達を解析する手法を検討した。機能蛋白質の発現解析としては、初代培養アストロサイトに発現している α タイプエストロゲン受容体 (ER α) の発現を免疫組織化学的手法および Western blotting 法を用いて解析を実施した。神経回路網形成能の評価としては、初代培養海馬神経細胞を用いて、AQUACOSMOS/RATIO システム (浜松ホトニクス) を用いて Ca²⁺ イメージングを行い、神経回路網の形成について検討を実施した。異種細胞間の機能的相互作用の評価としては、初代培養大脳皮質細胞 (神経細胞とグリア細胞の共培養系) において、AQUACOSMOS/RATIO システムを用いて Ca²⁺ イメージングを行い、生後 6 日齢の緑色蛍光タンパク質 (GFP) 強制発現ラットより海馬歯状回顆粒細胞を単離し、これを、生後 6 日齢の野生型ラットより作成した培養海馬切片上に播種して培養するスライスオーバーレイ法を用いる解析手法を検討した。

3.3. てんかん患者由来神経系分化細胞の作成と特性解析

てんかん患者由来アストロサイト様神経上皮細胞およびてんかん患者 iPS 細胞由来 neurosphere のコントロール細胞として健常人 iPS 由来 neurosphere について特性解析を行った。その結果、てんかん患者由来アストロサイト様神経上皮細胞の特性解析において、いずれもアストロサイトマーカーの発現が非常に弱く、アストロサイトの主要な機能であるグルタミン酸取り込み能が見られず、てんかん患者由来アストロサイト様神経上皮細胞はてんかん病態を反映するアストロサイトである可能性が示された。また、健常人 iPS 細胞由来 neurosphere

から興奮性グルタミン酸神経および抑制性 GABA 神経の分化に成功し、薬理的解析が可能であることが示された。

これら細胞培養・解析手法 (細胞内カルシウム変動測定、免疫組織化学的解析) の、てんかん患者由来 iPS 細胞から作成した neurosphere の特性解析への応用可能性を検討した。その結果、てんかん患者由来 iPS 細胞から作成した neurosphere に由来する神経系分化細胞の特性解析に、いずれの解析手法も応用可能であることを明らかとした。また、てんかん患者 iPS 細胞由来神経細胞は、健常人由来 iPS 細胞由来細胞よりも、カルシウム応答性を示すリガンドの種類が多く、また、radial glia 細胞数が多いことが明らかになった。これらの新知見は、新たな抗てんかん薬開発に有用な情報を与える成果であり、本成果により、てんかん患者由来 iPS 細胞に由来する神経細胞を用いた評価系の確立に大きく前進できたと考える。

D. 考察

3 年間の研究開発の成果として、細胞樹立に関して、複数のてんかん患者由来細胞の樹立に成功した。その中でまず、神経組織由来細胞の解析が進められ、てんかん患者由来神経幹細胞の細胞増殖は不良で大量培養は困難であることが明らかとなった。また、てんかん患者由来アストロサイト様細胞には機能障害が存在し、てんかん病態を反映する可能性が示唆された。さらに最大の目標の一つであったてんかん患者由来 iPS 細胞の樹立に成功し、てんかん患者由来 iPS 細胞から効率的に神経分化誘導を行い、神経幹細胞/前駆細胞が作成可能であることが確認された。この細胞は更なる分化能を有し、生理的な反応を示す神経細胞に分化させることが可能であることが確認された。以上の成果から、てんかん患者由来細胞から iPS 細胞を樹立して、その後、神経系細胞に分化誘導を行うことで、てんかん患者由来神経細胞を作成することが技術的に可能であることが検証された。また、てんかん患者由来 iPS 細胞から作成した神経幹細胞/前駆細胞を複数ライン樹立することに成功しており、新規生物資源化することの実現

可能性を証明することができたと考える。一方、細胞機能評価系に関しては、神経細胞およびヒトアストロサイトのアポトーシス測定系およびてんかん患者由来 iPS 細胞由来 neurosphere から分化したヒト神経細胞の細胞機能を評価するためのアッセイ系の構築に成功し、てんかん患者由来 iPS 細胞から作成した神経幹細胞/前駆細胞を応用して、これらアッセイ系を用いた解析を実施することが可能になったと考える。3 年間の成果の総括としては、本研究課題の最大の目標であった、難治性てんかん患者に由来するヒト iPS 細胞/神経幹細胞および神経細胞の作成に成功し、さらにそれら細胞を用いた評価系の開発の両方に成果を上げることができ、当初目標は達成されたものと考えられる。

3 年間の研究成果により、てんかん患者神経組織由来神経幹細胞の増殖力は不良で、大量培養は極めて困難であることが明らかになった。神経組織由来神経幹細胞およびその分化細胞は、てんかん病態再現に使用するモデル細胞としては生物学的には最も理想的な細胞であると考えられるが、本細胞をてんかんモデル細胞として生物資源化して創薬研究に使用することは、必要細胞数確保の観点から大きな困難があり、現状の細胞培養技術においては非現実的なアプローチであり、別のアプローチを探索する必要性があると判断された。一方、てんかん患者由来 iPS 細胞は増殖能に優れ、この iPS 細胞から作成された神経幹細胞/前駆細胞も増幅可能な細胞であり、これら大量培養が可能な細胞を資源化して、大量培養後に神経系細胞へ分化誘導して使用する手法は、増殖能に劣るてんかん患者神経組織由来神経幹細胞を直接使用する手法と比較して、てんかんモデル細胞として創薬研究に使用する手法としては大きな優位性を有することを明らかにすることができた。従来、てんかん患者由来神経細胞を使用した研究はほとんど不可能であったが、本技術を応用することで、てんかん患者由来神経細胞を使用した創薬研究が実現可能になると考えられる。てんかん患者由来 iPS 細胞およびその神経系分化細胞は、抗てんかん薬開発過程に利用可能な新規生物資源として将来性を有するものであり、今後、当該分野の研究開発に応用さ

れることに期待する。

E. 結論

本研究課題の最大の目標であった、難治性てんかん患者に由来するヒト iPS 細胞/神経幹細胞および神経細胞の作成に成功し、さらにそれら細胞を用いた評価系の開発の両方に成果を上げることができたと考える。その結果、てんかん患者由来 iPS 細胞は増殖能に優れ、この iPS 細胞から作成された神経幹細胞/前駆細胞も増幅可能な細胞であり、これら大量培養が可能な細胞を資源化して、大量培養後に神経系細胞へ分化誘導して使用する手法は、増殖能に劣るてんかん患者神経組織由来神経幹細胞を直接使用する手法と比較して、てんかんモデル細胞として創薬研究に使用する手法としては大きな優位性を有することを明らかにすることができ、てんかん患者由来 iPS 細胞を新規生物資源化することの実現可能性を証明することができたと結論づける。

F. 研究発表

1. 論文発表、総説

- 1) Yamamoto A, Shofuda T, Islam MO, Nakamura Y, Yamasaki M, Okano H, Kanemura Y: ABCB1 is predominantly expressed in human fetal neural stem/progenitor cells at an early development stage. *J Neurosci Res* 87(12):2615-2623, 2009
- 2) Nagase T, Ueno M, Matsumura M, Muguruma K, Ohgushi M, Kondo N, Kanematsu D, Kanemura Y, Sasai Y: Pericellular matrix of decidua-derived mesenchymal cells: A potent human-derived substrate for the maintenance culture of human ES cells. *Dev Dyn* 238(5):1118-1130, 2009
- 3) 金村米博：神経幹細胞樹立に使用可能な細胞ソースと細胞品質管理. *実験医学増刊* 28(2):75-82, 2010
- 4) Yamane J, Nakamura M, Iwanami A, Sakaguchi M, Katoh H, Yamada M, Momoshima S, Miyao S, Ishii K, Tamaoki N, Nomura T, Okano HJ, Kanemura Y, Toyama Y, Okano H: Transplantation of Galectin-1-Expressing Human Neural Stem Cells

- Into the Injured Spinal Cord of Adult Common Marmosets. *J Neurosci Res*, 88(7):1394-1405, 2010
- 5) Kanemura Y: Development of cell-processing systems for human stem cells (neural stem cells, mesenchymal stem cells, and iPS cells) for regenerative medicine. *Keio J Med* 59(2):35-45, 2010
 - 6) Sakai Y, Yoshida S, Yoshiura Y, Mori R, Tamura T, Yahiro K, Mori H, Kanemura Y, Yamasaki M, Nakazawa K: Effect of microwell chip structure on cell microsphere production of various animal cells. *J Biosci Bioeng* 110(2):223-229, 2010
 - 7) 金村米博, 森 英樹, 八尋寛司, 中澤浩二: 細胞凝集塊形成プロセス制御による幹細胞の培養・分化制御. *再生医療* 9(3):47-52, 2010
 - 8) 金村米博: 中枢神経疾患に対する細胞移植療法を用いた再生治療. *脳神経外科* 39(1):5-23, 2011
 - 9) 吉龍澄子, 金村米博: ヒト真皮線維芽細胞の分化能評価. *日本形成外科学会誌* 31(7):453-461, 2011
 - 10) Irie Y, Saeki M, Tanaka H, Kanemura Y, Otake S, Ozono Y, Nagai T, Kondo Y, Kudo K, Kamisaki Y, Miki N, Taira E: Methamphetamine induces endoplasmic reticulum stress related gene CHOP/Gadd153/ddit3 in dopaminergic cells. *Cell Tissue Res* 345(2):231-241, 2011
 - 11) Kanematsu D, Shofuda T, Yamamoto A, Ban C, Ueda T, Yamasaki M, Kanemura Y: Isolation and cellular properties of mesenchymal cells derived from the decidua of human term placenta. *Differentiation* 82(2):77-88, 2011
 - 12) 福角勇人, 金村米博: ヒト ES/iPS 細胞の無フィーダー細胞培養技術の開発. *医学のあゆみ* 239(14):11079-11085, 2011
 - 13) Takahashi Y, Mine J, Kubota Y, Yamazaki E, Fujiwara T: A substantial number of Rasmussen syndrome patients have increased IgG, CD4⁺ T cells, TNF α , and Granzyme B in CSF. *Epilepsia* 50(6):1419-1431, 2009
 - 14) Inoue Y, Ohtsuka Y, Oguni H, Tohyama J, Baba H, Fukushima K, Ohtani H, Takahashi Y, Ikeda S: Stiripentol open study in Japanese patients with Dravet syndrome. *Epilepsia* 50(11):2362-2368, 2009
 - 15) Ichiyama T, Takahashi Y, Matsushige T, Kajimoto M, Fukunaga S, Furukawa S: Serum matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 levels in non-herpetic acute limbic encephalitis. *J Neurol* 256(11):1846-1850, 2009
 - 16) Kashihara K, Kawada S, Takahashi Y: Autoantibodies to glutamate receptor GluR2 in a patient with limbic encephalitis associated with relapsing polychondritis. *J Neurol Sci* 287(1-2):275-277, 2009
 - 17) Ikeda H, Takahashi Y, Yamazaki E, Fujiwara T, Kaniwa N, Saito Y, Aihara M, Kashiwagi M, Muramatsu M: HLA-class I markers in Japanese patients with carbamazepine-induced cutaneous adverse reactions. *Epilepsia* 51(2):297-300, 2010
 - 18) Shiihara T, Takahashi Y: Correspondence: A further case of opsoclonus-myoclonus syndrome associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Eur J Pediatr* 169(5):639, 2010
 - 19) Sakuma H, Awaya Y, Shiomi M, Yamanouchi H, Takahashi Y, Saito Y, Sugai K, Sasaki M: Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures (AERRPS): a peculiar form of childhood encephalitis. *Acta Neurol Scand* 21(4):251-256, 2010
 - 20) Kashihara K, Ohno M, Takahashi Y: Twenty-one-year course of adult-onset Rasmussen's encephalitis and bilateral uveitis: case report. *J Neurol Sci* 294(1-2):127-130, 2010
 - 21) Muto A, Oguni H, Takahashi Y, Shirasaka Y, Sawaiishi Y, Yano T, Hoshida T, Osaka H, Nakasu S, Akasaka N, Sugai K, Miyamoto A, Takahashi S, Suzuki M, Ohmori I, Nabatame S, Osawa M: Nationwide survey (incidence, clinical course,

- prognosis) of Rasmussen's encephalitis. *Brain Dev* 32(6):445-453, 2010
- 22) 美根 潤, 高橋幸利, 高橋宏佳, 大谷早苗, 池田浩子, 久保田裕子, 今井克美, 藤原建樹: インフルエンザワクチン接種後にみられたてんかん 3 例の病態の検討. *日本小児科学会誌* 113(5): 849-856, 2009
 - 23) 酒井智彦, 田崎 修, 松本直也, 鶴飼 勲, 別宮 豪一, 高橋幸利, 杉本 壽: フェノバルビタール大量療法が奏効したと考えられる痙攣重積症例の一例. *日本救急医学会雑誌* 20(5): 258-264, 2009
 - 24) 小出泰道, 長尾雅悦, 福島克之, 宇留野勝久, 笹川睦男, 高橋幸利, 岡田 久, 渡邊宏雄, 高田 裕, 井上美智子, 夫 敬憲, 後藤一也, 馬場啓至, 森川建基, 井上有史: ガバペンチンの有効性と安全性についての多施設共同研究. *てんかん研究* 27(1): 12-21, 2009
 - 25) 野口祥紀, 三島信行, 高橋幸利, 井上有史: ステリリペントール併用による血中デスメチルクロバザム濃度の変動-CYP2C19 遺伝子多型に基づく 4 症例における検討-. *てんかん研究* 27(1): 39-44, 2009
 - 26) 高橋幸利, 高山留美子, 向田壮一, 池上真理子, 池田浩子, 今井克美, 久保田裕子: 抗 NMDA 受容体複合体抗体と抗グルタミン酸受容体 $\epsilon 2$ 抗体. *最新医学* 64(7): 1520-1526, 2009
 - 27) 山本吉章, 三島信行, 松田一己, 高橋幸利: バルプロ酸服用中でのてんかん患者における高アンモニア血症発生リスクに関する症例対照研究. *医療薬学* 35(7): 445-452, 2009
 - 28) 高橋幸利, 池上真理子, 向田壮一: 小児疾患診療のための病態生理 2. *てんかん, 小児内科増刊号* 41: 728-734, 2009
 - 29) 高橋幸利, 山崎悦子, 長尾雅悦, 小出信雄, 宇留野勝久, 遠山 潤, 岡田 久, 渡邊宏雄, 樋口嘉久, 高田 裕, 夫 敬憲, 馬場啓至, 村木幸太郎, 田中滋己, 湯浅龍彦, 須貝研司: 急性脳炎の後遺症に関する調査, -ADL・てんかん発作・知的障害・精神障害・記憶障害・運動障害-. *Neuroinfection* 14(1): 106-112, 2009
 - 30) 高橋幸利, 高山留美子, 最上友紀子: グルタミン酸受容体と自己免疫疾患. *感染炎症免疫* 39(3): 258-263, 2009
 - 31) 増田曜章, 木村成志, 石橋正人, 伊東真知子, 高橋幸利, 熊本俊秀: 髄液抗グルタミン酸受容体 $\epsilon 2$ 抗体陽性の非ヘルペス性急性辺縁系脳炎をともなった Vogt-小柳-原田病の 1 例. *臨床神経学* 49(8): 483-487, 2009
 - 32) 高橋幸利, 最上友紀子, 高山留美子, 向田壮一, 池上真理子: てんかんと免疫. *Epilepsy* 3(2): 109-115, 2009
 - 33) 高橋幸利, 山崎悦子, 松田一己: 「大脳白質をめぐって-画像と最新の知見」 B.大脳白質の変化・病変, 7) 炎症, a. Rasmussen 脳炎. *Clinical Neuroscience* 27(11): 1279-1281, 2009
 - 34) 柏原健一, 今村貴樹, 河田幸波, 大野 学, 高橋幸利: 成人発症 Rasmussen 脳炎の 1 例. *臨床脳波* 51(11): 708-711, 2009
 - 35) 渡邊宏雄, 高橋幸利, 木全かおり: 良好な知的発達を認める乳児重症ミオクロニーてんかんの一例. *臨床脳波* 51(12): 773-777, 2009
 - 36) 千葉悠平, 勝瀬大海, 高橋幸利, 米田 誠, 山田高裕, 岸田日帯, 杉山美紀子, 都甲 崇, 平安良雄: ステロイドパルス療法により認知機能障害が改善した、抗グルタミン酸受容体 $\epsilon 2$ 抗体陽性の橋本脳症の 1 例. *精神科治療学* 24(11): 1405-1410, 2009
 - 37) 高橋幸利, 最上友紀子, 高山留美子, 向田壮一, 池上真理子, 池田浩子, 今井克美: 免疫性神経疾患: 最近の進歩、NMDA 型グルタミン酸受容体と神経疾患. *Neuroimmunology* 17(2): 245-255, 2009
 - 38) 甲斐 太, 和田健二, 高橋幸利, 中島健二: 抗グルタミン酸受容体抗体が陽性であった可逆性脳梁膨大部病変を伴った脳炎(MERS)の 1 例. *神経内科* 71(4): 397-401, 2009
 - 39) 小野浩明, 高橋幸利: インフルエンザ感染を契機に非ヘルペス性辺縁系脳炎を発症した 1 例. *脳と発達* 42(1): 58-60, 2010

- 40) 高橋幸利, 高山留美子, 向田壮一, 池上真理子, 池田浩子, 池田 仁: 免疫機序による認知症. 神経内科 72(Suppl6) 認知症診療マニュアル:422-426, 2010
- 41) 高橋幸利, 最上友紀子, 高山留美子, 向田壮一, 池上真理子, 池田浩子, 今井克美: 急性脳炎のグルタミン酸受容体自己免疫病態の解明. Annual Review 神経 2010:85-93, 2010
- 42) 庄司紘史, 遠藤智代子, 田中 薫, 迫 香織, 小池文彦, 高橋幸利: 目でみる症例欄、単純ヘルペス脳炎/非ヘルペス性辺縁系脳炎・脳症. 内科 105(1):152-156, 2010
- 43) 30) 高橋幸利, 最上友紀子, 高山留美子: 病気と薬パーフェクトブック 2010: てんかん. 薬局 61(4):1395-1402, 2010
- 44) 高橋幸利, 最上友紀子, 高山留美子: 神経疾患と抗 NMDA 型グルタミン酸受容体抗体. Clinical Neuroscience 28(4), 364-365, 2010
- 45) 高橋宏佳, 高橋幸利, 美根 潤, 向田壮一, 池上真理子, 池田浩子, 大谷英之, 下村次郎, 久保田裕子, 藤原建樹: Dravet 症候群における Topiramate の治療効果. 脳と発達 42(4):273-276, 2010
- 46) 高橋幸利, 山崎悦子: 最新・てんかん Update-研究と臨床の最前線、19. てんかんの自己免疫病態. 医学の歩み 232(10):1069-1075, 2010
- 47) 野口佐綾香, 加賀佳美, 高橋幸利, 青柳閣郎, 中村幸介, 神谷裕子, 中根貴弥, 金村英秋, 杉田完爾, 相原正男: ganglioneuroma による傍腫瘍症候群 (抗 GluR ϵ 2 抗体陽性) と考えられた反復性小脳失調症の一例. 脳と発達 42(4):297-301, 2010
- 48) Yoshikawa T, Asano Y, Takahashi Y: Detection of DNA of six human herpesviruses in the cerebrospinal fluid of immunocompetent non-herpetic acute limbic encephalitis patients. Microbiol Immunol 54(8):471-474, 2010
- 49) Tachibana N, Shirakawa T, Ishii K, Takahashi Y, Tanaka K, Arima K, Yoshida T, Ikeda S: Expression of various glutamate receptors including N-methyl-D- aspartate receptor (NMDAR) in an ovarian teratoma removed from a young woman with anti-NMDAR encephalitis. Intern Med 49(19):2167-2173, 2010
- 50) Kaniwa N, Saito Y, Aihara M, Matsunaga K, Tohkin M, Kurose K, Furuya H, Takahashi Y, Muramatsu M, Kinoshita S, Abe M, Ikeda H, Kashiwagi M, Song Y, Ueta M, Sotozono C, Ikezawa Z, Hasegawa R; JSAR research group: HLA-B*1511 is a risk factor for carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese patients. Epilepsia 51(12):2461-2465, 2010
- 51) Tojo K, Nitta K, Ishii W, Sekijima Y, Morita H, Takahashi Y, Tanaka K, Ikeda S: A Young Man with Anti-NMDAR Encephalitis following Guillain-Barré Syndrome. Case Rep Neurol 3(1):7-13, 2011
- 52) Shimojima K, Sugiura C, Takahashi H, Ikegami M, Takahashi Y, Ohno K, Matsuo M, Saito K, Yamamoto T: Genomic copy number variations at 17p13.3 and epileptogenesis. Epilepsy Res 89(2-3):303-309, 2010
- 53) 高橋幸利, 最上友紀子, 高山留美子, 池田浩子, 今井克美: 辺縁系脳炎とグルタミン酸受容体抗体. Brain and Nerve 62(8):827-837, 2010
- 54) 高橋幸利, 伊藤智城, 臼井大介, 木村暢佑, 木村記子, 須佐史信, 那須裕郷, 福山哲広, 最上友紀子, 高山留美子, 池田浩子, 今井克美: 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎. 小児科診療 73(12):2149-2154, 2010
- 55) 高橋幸利, 伊藤智城, 臼井大介: 神経疾患と分子マーカー、3. 脳炎. Clinical Neuroscience 28(12):1392-1395, 2010
- 56) 高橋幸利, 伊藤智城, 臼井大介, 木村暢佑, 木村記子, 須佐史信, 那須裕郷, 山口解冬, 福山哲広, 村上智彦: 自己免疫が関わる脳炎・脳症. 小児科 51(12):1737-1748, 2010
- 57) 庄司紘史, 為数哲史, 金子めぐみ, 村岡範裕, 小池文彦, 田畑絵美, 高橋幸利: 非ヘルペス性辺縁系脳炎・周辺疾患の後遺症の研究. 国際医

- 療福祉大学福岡リハビリテーション学部・福岡看護学部紀要 6:7-12, 2010
- 58) 池田浩子, 藤原建樹, 重松秀夫, 今井克美, 久保田英幹, 久保田裕子, 高橋幸利, 井上有史: ミオクロニー欠伸てんかんの臨床症状と経過. 脳と発達 43(1):14-18, 2011
- 59) 臼井大介, 満田直美, 細川卓利, 藤枝幹也, 高橋幸利, 脇口 宏: 髄液中抗グルタミン酸受容体 $\delta 2$ および $\epsilon 2$ 抗体陽性で転換性障害を合併した遷延性小脳失調症の 1 例. 脳と発達 43(1):41-45, 2011
- 60) 高橋幸利, 伊藤智城, 臼井大介, 木村暢佑, 須佐史信, 那須裕郷, 福山哲広, 藤原由美, 村上智彦, 山口解冬, 高山留美子, 大谷英之, 最上友紀子, 池田浩子, 今井克美, 重松秀夫: けいれんを主症状とするてんかん. 小児内科 43(3):545-549, 2011
- 61) 高橋幸利, 久保田裕子, 池田浩子, 高山留美子, 最上友紀子, 池上真理子, 向田壮一, 大谷英之, 大谷早苗, 美根 潤, 重松秀夫, 今井克美: 小児難治てんかん症例における Lamotrigine の併用使用経験. 日本小児科学会誌 115(3):585-591, 2011
- 62) Sakauchi M, Oguni H, Kato I, Osawa M, Hirose S, Kaneko S, Takahashi Y, Takayama R, Fujiwara T: Mortality in Dravet syndrome: search for risk factors in Japanese patients. *Epilepsia* 52 (Suppl 2): 50-54, 2011
- 63) Nomura Y, Aihara M, Matsukura S, Ikezawa Y, Kambara T, Aihara Y, Takahashi Y, Ikezawa Z: Evaluation of serum cytokine levels in toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome compared with other delayed-type adverse drug reactions. *J Dermatol* 38(11):1076-1079, 2011
- 64) Sakauchi M, Oguni H, Kato I, Osawa M, Hirose S, Kaneko S, Takahashi Y, Takayama R, Fujiwara T: Retrospective multiinstitutional study of the prevalence of early death in Dravet syndrome. *Epilepsia* 52(6):1144-1149, 2011
- 65) Kawashima H, Ishii C, Yamanaka G, Ioi H, Takekuma K, Ogihara M, Hoshika A, Takahashi Y: A boy with non-herpes simplex acute limbic encephalitis and antiglutamate receptor antibodies. *Clin Med Insights Case Rep* 4:43-47, 2011
- 66) Yamazaki E, Takahashi Y, Akasaka N, Fujiwara T, Inoue Y: Temporal changes in brain MRI findings in Rasmussen syndrome. *Epileptic Disord* 13(3):229-239, 2011
- 67) Takano S, Takahashi Y, Kishi H, Taguchi Y, Takashima S, Tanaka K, Muraguchi A, Mori H: Detection of autoantibody against extracellular epitopes of N-methyl-D-aspartate receptor by cell-based assay. *Neurosci Res* 71(3):294-302, 2011
- 68) Liang JS, Shimojima K, Takayama R, Natsume J, Shichiji M, Hirasawa K, Imai K, Okanishi T, Mizuno S, Okumura A, Sugawara M, Ito T, Ikeda H, Takahashi Y, Oguni H, Imai K, Osawa M, Yamamoto T: CDKL5 alterations lead to early epileptic encephalopathy in both genders. *Epilepsia* 52(10):1835-1842, 2011
- 69) Ikeda H, Imai K, Ikeda H, Shigematsu H, Shishido T, Takayama R, Fujiwara T, Takahashi Y, Inoue Y: Lamotrigine is favourable for startle-induced seizures. *Epileptic Disord* 13(3):277-283, 2011
- 70) Hashimoto N, Kagitani-Shimono K, Sakai N, Otomo T, Tominaga K, Nabatame S, Mogami Y, Takahashi Y, Imai K, Yanagihara K, Okinaga T, Nagai T, Taniike M, Ozono K: SLC2A1 gene analysis of Japanese patients with glucose transporter 1 deficiency syndrome. *J Hum Genet* 56(12):846-851, 2011
- 71) Shoji H, Kimura N, Kumamoto T, Ichiyama T, Takahashi Y: Non-Herpetic Acute Limbic Encephalitis: A New Subgroup of Limbic encephalitis? edited by Daisuke Hayasaka, Pathogenesis of Encephalitis (ISBN 978-953-307-741-3), InTech - Open Access Publisher, Dec. 2011

- 72) Iwasaki Y, Okamoto A, Shoda H, Takahashi Y, Fujio K, Kawahata K, Yamamoto K: Subacute cerebellar ataxia and atrophy developed in a young woman with systemic lupus erythematosus whose cerebrospinal fluid was positive for antineuronal cell antibody. *Lupus* 21(3):324-328, 2012
- 73) Yamamoto Y, Inoue Y, Matsuda K, Takahashi Y, Kagawa Y: Influence of concomitant antiepileptic drugs on plasma lamotrigine concentration in adult Japanese epilepsy patients. *Biol Pharm Bull* 35(4):487-493, 2012
- 74) Aihara Y, Oyama Y, Ichikawa K, Takeshita S, Takahashi Y, Kambara T, Aihara M: Toxic epidermal necrolysis in a 4-year-old boy successfully treated with plasma exchange in combination with methylprednisolone and i.v. immunoglobulin. *J Dermatol*, in press.
- 75) Miyata R, Tanuma N, Hayashi M, Takahashi Y: Focal encephalopathy with recurrent episodes of epileptic status and cluster mimicking hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome. *Brain Dev*, in press.
- 76) Mogami Y, Takahashi Y, Takayama R, Ohtani H, Ikeda H, Imai K, Shigematu H, Inoue Y: Cutaneous adverse drug reaction in patients with epilepsy after acute encephalitis. *Brain Dev*, in press.
- 77) Takayama R, Takahashi Y, Mogami Y, Ikegami M, Mukaida S, Ikeda H, Imai K, Shigematsu H, Suzuki Y, Inoue Y: Self-induced seizures presumably by peri-orbital somatosensory self-stimulation: A report of two cases. *Brain Dev*, in press.
- 78) Tohkin M, Kaniwa N, Saito Y, Sugiyama E, Kurose K, Nishikawa J, Hasegawa R, Aihara M, Matsunaga K, Abe M, Furuya H, Takahashi Y, Ikeda H, Muramatsu M, Ueta M, Sotozono C, Kinoshita S, Ikezawa Z, the Japan Pharmacogenomics Data Science Consortium: A whole-genome association study of major determinants for allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese patients. *Pharmacogenomics* J, in press.
- 79) Fujita K, Yuasa T, Takahashi Y, Tanaka K, Hashiguchi S, Adachi K, Izumi Y, Kaji R: Detection of anti-glutamate receptor $\epsilon 2$ and anti-N-methyl-D: -aspartate receptor antibodies in a patient with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol*, in press.
- 80) Takanashi J, Takahashi Y, Imamura A, Kodama K, Watanabe A, Tominaga K, Muramatsu K, Barkovich AJ: Late Delirious Behavior With 2009 H1N1 Influenza: Mild Autoimmune-Mediated Encephalitis? *Pediatrics*, in press.
- 81) Wakamoto H, Takahashi Y, Ebihara T, Okamoto K, Hayashi M, Ichiyama T, Ishii E: An immunologic case study of acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures. *Brain Dev*, in press.
- 82) Cao D, Ohtani H, Ogiwara I, Ohtani S, Takahashi Y, Yamakawa K, Inoue Y: Efficacy of stiripentol in a mouse model of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Epilepsia*, in press.
- 83) 齊藤利雄, 齋藤朋子, 高橋幸利, 穀内洋介, 藤村晴俊: 脳MRIで大脳基底核、視床枕、後頭・側頭葉皮質病変を呈し、抗グルタミン酸受容体抗体が陽性であった若年女性脳炎の1例. *臨床神経学* 51(3):192-196, 2011
- 84) 浜野宣行, 高橋幸利, 岡本明久, 三木博和, 阪本幸世, 西憲一郎, 中尾慎一, 新宮 興: 若年女性にみられた非腫瘍随伴性抗 N-methyl-D-aspartate(NMDA)受容体脳炎の1症例. *日本集中治療医学会雑誌* 18:233-237, 2011
- 85) 山本吉章, 高橋幸利, 西村成子, 幾見泰洋, 三島信行, 賀川義之: Cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) 及び Cytochrome P450 2C19 (CYP2C19) の Single Nucleotide Polymorphism (SNP) 迅速測定法の開発と小児てんかん患者への臨床応用. *YAKUGAKU ZASSHI* 131(5):809-815, 2011
- 86) 高橋幸利, 伊藤智城, 臼井大介, 木村暢佑, 須佐史信, 那須裕郷, 福山哲広, 藤原由美, 村上智彦, 山口解冬, 最上友紀子, 高山留美子, 池

- 田浩子, 今井克美: 急性辺縁系脳炎. 小児科診療 74(6):981-985, 2011
- 87) 東本和紀, 和田啓介, 瀬島 斉, 岸 和子, 福田誠司, 安田謙二, 高橋幸利, 山口清次: 遷延する小脳失調症状にメチルプレドニゾロンパルス治療が奏功した急性小脳失調症の幼児例. 小児科臨床 64(5):925-929, 2011
- 88) 池田修一, 高橋幸利, 飯塚高浩, 亀井 聡: 抗 NMDA 受容体脳炎における未解決の問題. 最新医学 66(5):941-952, 2011
- 89) 原 典子, 平井光男, 小川恵吾, 大内秀高, 海部真美子, 富樫慎司, 山城亘央, 高橋幸利: 卵巣奇形腫の切除が有効であった自己免疫性辺縁系脳炎の一症例. 山梨産科婦人科学会雑誌 1(2):39-45, 2011
- 90) 高橋宏佳, 今井克美, 高山留美子, 美根 潤, 大谷早苗, 池田浩子, 久保田裕子, 高橋幸利, 井上有史, 藤原建樹: 緩和ケトン食が著効した部分発作とスパズムの複合発作を有するてんかんの 1 男児例. 脳と発達 43:305-308, 2011
- 91) 小出泰道, 長尾雅悦, 福島克之, 宇留野勝久, 笹川睦男, 高橋幸利, 岡田 久, 渡邊宏雄, 星田 徹, 井上美智子, 後藤一也, 馬場啓至, 石津棟暎, 井上有史: トピラマートの有効性と安全性についての多施設共同研究. てんかん研究 29:3-13, 2011
- 92) 山本吉章, 家田直幸, 三島信行, 松田一己, 高橋幸利, 賀川義之: 小児てんかん患者に対するトピラマートの治療継続率と安全性の検討; 成人を対照とした後ろ向きコホート研究. 医療薬学 37(7):411-418, 2011
- 93) 大江康子, 中里良彦, 大熊 彩, 田村直俊, 高橋幸利, 荒木信夫: 反復する視覚異常と頭痛で発症し、髄液抗 GluR ϵ 2 抗体を呈した後頭葉てんかんの 1 例. 臨床神経学 51(7): 505-509, 2011
- 94) 藤木陽平, 中嶋秀人, 伊藤 巧, 北岡治子, 高橋幸利: 抗グルタミン酸受容体抗体陽性を示した可逆性脳梁膨大部病変を有する脳症の 1 例. 臨床神経学 51:510-513, 2011
- 95) 高橋幸利, 山崎悦子, 最上友紀子, 高尾恵美子, 笠井理沙, 西村成子: 脳炎と興奮毒性、細胞傷害性 T 細胞. Neuroinfection 16(1):96-104, 2011
- 96) 山下瑞穂, 森 英俊, 大野義雄, 美藤文貴, 河野洋二, 岸本伸人, 寺澤由佳, 高橋幸利: 卵巣成熟嚢胞性奇形腫に関連した自己免疫性辺縁系脳炎と考えられた一例. Kagawa J Obstet Gynecol 13(1):43-48, 2011
- 97) 國吉保孝, 加村 梓, 安田すみ江, 田代 実, 高橋幸利: F D G - P E T が診断に有用であった非ヘルペス性亜急性脳炎の 1 例. 日本小児科学会誌 115(10):1554-1559, 2011
- 98) 原田聰志, 福田貴博, 前上里泰史, 東川上浩之, 村上 優, 高橋幸利: ムンプス感染を契機に発症し、15 年間診断に苦慮された辺縁系脳炎の 1 例. 精神医学 53(9):887-890, 2011
- 99) 福山哲広, 池田浩子, 高橋幸利: けいれん重積に対してのミダゾラムの点鼻はダイアップ坐剤より迅速に効くと報告されていますが、実際の使い方とその評価法を教えてください. 小児内科 43(増刊):407-409, 2011
- 100) 高橋幸利, 九鬼一郎: 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎. Herpes Management 15(2):8, 2011
- 101) 高橋幸利, 秋山麻里, 九鬼一郎, 山口解冬, 伊藤智城, 臼井大介, 木村暢佑, 那須裕郷, 福山哲広: 小児てんかんの診断-1989 分類と 2010 提案. Modern physician 32(3):296-301, 2012
- 102) 高橋幸利, 九鬼一郎, 山口解冬: 病氣と薬パーフェクト BOOK2012 てんかん. 薬局 63(4), 印刷中
- 103) 高橋幸利, 高久保瞳, 西村成子, 高尾恵美子, 笠井理沙, 那須裕郷, 山口解冬: 脳症の臨床特徴・自己抗体 (抗グルタミン酸受容体抗体): 小児科領域. Neuroinfection, 印刷中
- 104) 高橋幸利, 那須裕郷, 山口解冬, 高山留美子, 大谷英之, 池田浩子, 今井克美, 重松秀夫: 偽発作などの非てんかん性発作に間違われやすいてんかん発作. 小児科診療, 印刷中
- 105) 高橋幸利, 山口解冬: 特集: 知っておきたい内科症候群 レノックス・ガストー症候群. 内科 109(6), 印刷中

- 106) 高橋幸利, 山崎悦子, 長尾雅悦, 遠山潤, 岡田久, 渡邊宏雄, 白石一浩, 高田裕, 夫敬憲, 宮河真一郎, 田中滋己, 四家達彦, 田中茂樹, 中根俊成, 佐久間啓, 宇留野勝久: 脳炎・脳症後てんかんの薬物治療. *Epilepsy*, 印刷中
- 107) 高橋幸利, 久保田裕子, 重松秀夫, 大谷英之, 久保田英幹, 山崎悦子, 藤原建樹: 小児てんかん患者を対象としたバルプロ酸徐放製剤 (セレニカ®錠 200mg) の特定使用成績調査. *小児科臨床*, 印刷中
- 108) 山口佳剛, 和田学, 栗田啓司, 高橋幸利, 加藤丈夫: SLE を背景とし、病態に抗グルタミン酸受容体抗体の関与が示唆された自己免疫疾患関連性辺縁系脳炎の一例. *臨床神経学*, 印刷中
- 109) 高橋幸利, 植田佑樹: 小児疾患の診断治療基準: 部分てんかん. *小児内科*, 印刷中
- 110) 高橋幸利, 保立麻美子: 光感受 (過敏) 性てんかん. *Clinical Neuroscience* 30(8), 印刷中
- 111) Takahashi K, Ishii-Nozawa R, Takeuchi K, Nakazawa K, Sato K: Two NSAIDs, niflumic acid and diclofenac, inhibit the human glutamate transporter EAAT1 through different mechanisms. *J Pharmacol Sci* 112(1):113-117, 2010
- 112) Muramatsu R, Nakahara S, Ichikawa J, Watanabe K, Matsuki N, Koyama R: The ratio of 'deleted in colorectal cancer' to 'uncoordinated-5A' netrin-1 receptors on the growth cone regulates mossy fibre directionality. *Brain* 133(Pt1):60-75, 2010
- 113) 佐藤 薫: グリア型グルタミン酸トランスポーター. *日薬理誌* 138:127-128, 2011
- 114) Sato K, Kuriwaki J, Takahashi K, Saito Y, Oka J, Otani Y, Sha Y, Nakazawa K, Sekino Y, Ohwada T: Discovery of a tamoxifen-related compound that suppresses glial L-glutamate transport activity without interaction with estrogen receptors. *ACS Chem Neurosci* 3:105-113, 2012
- 115) Morizawa Y, Sato K, Takaki J, Kawasaki A, Shibata K, Suzuki T, Ohta S, Koizumi S: Cell-autonomous enhancement of glutamate-uptake by female astrocytes. *Cell Mol Neurobiol*, in press.
2. 書籍刊行
- 1) 高橋幸利: 小児てんかん診療マニュアル (監修: 藤原建樹, 編集: 高橋幸利), 診断と治療社
3. 学会発表
- 1) Kanemura Y, Kanematsu D, Yamamoto A, Shofuda T, Ueda T, Ban C, Yamasaki M: Decidua-derived mesenchymal cells from human term fetal membranes have higher proliferative ability but not superior to bone marrow derived-mesenchymal stem cells in multipotency. 7th ISSCR Annual Meeting, 2009.7.9; Barcelona, Spain
- 2) 兼松大介, 吉龍澄子, 山本篤世, 正札智子, 金村米博: ヒト真皮線維芽細胞の分化能. 第9回日本再生医療学会総会, 2010.3.19; 広島
- 3) 金村米博: ヒトニューロスフェアの細胞特性とその品質管理指標. 第9回日本再生医療学会総会, 2010.3.18; 広島
- 4) 正札智子, 兼松大介, 山本篤世, 福角勇人, 山田登美子, 末水洋志, 中村雅登, 金村米博: 胎盤組織由来初代培養細胞からのヒト iPS 細胞の樹立. 第9回日本再生医療学会総会, 2010.3.18; 広島
- 5) Shofuda T, Kanematsu D, Yamamoto A, Fukusumi H, Suemizu H, Nakamura M, Sugimoto Y, Furue-K M, Kohara A, Okano H, Yamasaki M, Kanemura Y: Generation of human induced pluripotent stem cells from decidua-derived mesenchymal cells. ISSCR 8th Annual Meeting. 2010.6.16-17; San Francisco, CA, USA
- 6) 金村米博: 神経幹細胞と iPS 細胞の基礎. International Symposium on Fetal Neurology, 2010.10.22; 大阪
- 7) Shofuda T, Kanematsu D, Yamamoto A, Fukusumi H, Suemizu H, Nakamura M, Okano H, Yamasaki M, Kanemura Y: International Symposium on Fetal Neurology, 2010.10.22-24, Osaka, Japan
- 8) Kanemura Y: Stem cell research of congenital

- central nervous system malformations in pediatric neurosurgery. International Symposium on Fetal Neurology, 2010.10.24, Osaka, Japan
- 9) 金村米博, 正札智子, 岡田洋平, 岡野栄之, 山崎麻美: ヒト神経幹細胞の細胞特性解析とその品質管理指標. 社団法人日本脳神経外科学会第69回学術集会, 2010.10.28; 福岡
 - 10) 金村米博: ヒト iPS 細胞の実用化を支援する周辺技術開発. 次世代医療システム産業化フォーラム, 2011.5.25; 大阪市
 - 11) Fukusumi H, Shofuda T, Kanematsu D, Yamamoto A, Suemizu H, Nakamura M, Yamasaki M, Sasai Y, Kanemura Y: Generation of human induced pluripotent stem cells using the extracellular matrix of human decidua-derived mesenchymal cells. ISSCR 9th Annual Meeting. 2011.6.16; Toronto, Ontario, Canada
 - 12) Hirata M, Hayashida M, Tateyama D, Ozawa Y, Matsumura H, Iemura M, Shofuda T, Kanemura Y, Kohara A, Kawabata K, Mizuguchi H, Furue MK: Comparative analysis of characteristics among human iPS, ES and neuroblastoma cell lines. ISSCR 9th Annual Meeting. 2011.6.16; Toronto, Ontario, Canada
 - 13) 金村米博, 山崎麻美: 難治性脳形成障害症の分子病態の解析と新規分子診断法および治療技術の開発. 社団法人日本脳神経外科学会第70回学術総会, 2011.10.14; 神奈川県横浜市
 - 14) Kanemura Y, Shofuda T, Kanematsu D, Matsumoto Y, Yamamoto A, Nonaka M, Moriuchi S, Nakajima S, Suemizu H, Nakamura M, Okada Y, Okano H, Yamasaki M: In vitro chemosensitivity of human glioma stem cells compared with that of normal neural stem cells from human iPS cells. 2011 SNO 16th Annual Scientific Meeting, 2011.11.17-20; Orange County, California, USA
 - 15) Kanemura Y: iPS in neurooncology. Taipei VGH and NYMU Brain Tumor Symposium 2011, 2011.11.30; Taipei, Taiwan
 - 16) 金村米博: ヒト iPS 細胞由来神経幹細胞を応用した薬物安全性評価システムの開発 (ヒト iPS 細胞を用いた新規 in vitro 毒性評価系の構築). スーパー特区フォーラム in 大阪, 2012.1.19; 豊中市
 - 17) Takahashi Y, Yamazaki E, Nishimura S, Tsunogae H: Limbic encephalitis associated with ovarian teratoma. 19th World Congress of Neurology, Neuro-oncology 2 (Scientific Program), 2009.10.24-30; Bangkok, Thailand
 - 18) 高橋幸利, 山崎悦子, 久保田裕子, 美根潤, 向田壮一, 池上真理子, 藤原建樹: 国立病院機構脳炎研究高橋班, 急性脳炎・脳症後の後遺症病態と抗 GluR ϵ 2 抗体の関連. 第112回日本小児科学会学術集会, 2009.4.17-19; 奈良
 - 19) 高橋宏佳, 今井克美, 竹浪千景, 高山留美子, 美根潤, 大谷早苗, 池田浩子, 久保田裕子, 高橋幸利, 井上有史, 藤原建樹: ケトン食が著効した小児難治てんかんの1例. 第51回日本小児神経学会, 2009.5.28-30; 米子
 - 20) 高橋幸利, 久保田裕子, 美根潤, 西村成子, 角替央野, 藤原建樹: 小児急性非ヘルペス性辺縁系脳炎と抗 GluR ϵ 2 抗体-エピトープの意義. 第51回日本小児神経学会, 2009.5.28-30; 米子
 - 21) 美根潤, 高橋幸利, 池上真理子, 高山留美子, 向田壮一, 高橋宏佳, 池田浩子, 久保田裕子, 今井克美, 藤原建樹: インフルエンザ脳炎・脳症後のてんかんの臨床特徴の検討. 第51回日本小児神経学会, 2009.5.28-30; 米子
 - 22) 高山留美子, 高橋幸利, 池上真理子, 向田壮一, 池田浩子, 今井克美, 久保田裕子, 馬場好一, 松田一己, 井上有史, 夏目淳: 皮質形成異常による症候性部分てんかんの経過中に, ラスムッセン症候群の特徴を示した1症例. 第2回日本てんかん学会東海・北陸地方会, 2009.7.11; 名古屋
 - 23) 小出泰道, 高橋幸利, 井上有史: トピラマートの有効性と安全性についての調査研究. 第2回日本てんかん学会東海・北陸地方会, 2009.7.11; 名古屋

- 24) 斎藤嘉朗, 鹿庭なほ子, 頭金正博, 黒瀬光一, 澤田純一, 松永佳世子, 高橋幸利, 古谷博和, 村松正明, 外園千恵, 木下 茂, 相原道子, 池澤善郎, 長谷川隆一: 日本人におけるステイブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症と相関する HLA タイプの探索 (第二報). 第 16 回日本免疫毒性学会, 2009.8.27; 旭川
- 25) 高野志保, 高橋幸利, 森 寿: NMDA 受容体チャネルサブユニットに対する新たな自己抗体スクリーニング系の開発. 第 32 回日本神経科学大会, 2009.9.16-18; 名古屋
- 26) 高橋幸利, 池田浩子, 山崎悦子, 大谷英之, 久保田裕子, 井上有史, 鹿庭なほ子, 斎藤嘉朗, 相原道子: 抗てんかん薬による重症薬疹に係わるパーソナルゲノム HLA の探索. 日本人類遺伝学会 第 54 回大会, 2009.9.23-26; 東京
- 27) 高橋幸利, 山崎悦子, 西村成子, 角替央野, Meilia M. Suriadi, 井上有史: 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎・脳症における血液脳関門破綻の検討. 第 14 回日本神経感染症学会総会, 2009.10.16-17; 宇都宮
- 28) 高橋幸利, 山崎悦子, 西村成子, 角替央野, Meilia M. Suriadi, 井上有史: 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎・脳症における発作 (Seizure) の臨床的検討. 第 14 回日本神経感染症学会総会, 2009.10.16-17; 宇都宮
- 29) 高山留美子, 高橋幸利, 久保田裕子, 池上真理子, 向田壮一, 大谷英之, 池田浩子, 今井克美, 重松秀夫, 馬場好一, 松田一己: てんかんの安定した経過の中でラスムッセン症候群様の経過を示した 5 症例の検討. 第 43 回日本てんかん学会, 2009.10.22-23; 弘前
- 30) 高山留美子, 藤原建樹, 池上真理子, 向田壮一, 大谷英之, 池田浩子, 今井克美, 重松秀夫, 久保田裕子, 高橋幸利, 井上有史: Dravet 症候群の長期経過について. 第 43 回日本てんかん学会, 2009.10.22-23; 弘前
- 31) 高橋幸利, 角替央野, 西村成子, 下村次郎, 二階堂弘輝, 美根 潤, 井上有史: Rasmussen 症候群の責任遺伝子の検討. 第 43 回日本てんかん学会, 2009.10.22-23; 弘前
- 32) Meilia M. Suriadi, Takahashi Y, Nishimura S, Tsunogae H, Inoue Y: Dysfunction of blood-brain barrier in epileptic patients after acute encephalitis. 第 43 回日本てんかん学会, 2009.10.22-23; 弘前
- 33) Ohtani H, Ogiwara I, Mazaki E, Takahashi Y, Yamakawa K, Inoue Y: Mice Carrying a Scn1a Gene Mutation. 第 43 回日本てんかん学会, 2009.10.22-23; 弘前
- 34) Suzuki T, Mazaki E, Inoue I, Inoue Y, Hamano S, Hirose S, Oguni H, Osawa M, Takahashi Y, Morimoto M, Yamakawa K: A novel EFHC1 mutation in childhood absence epilepsy. 第 43 回日本てんかん学会, 2009.10.22-23; 弘前
- 35) 池上真理子, 高橋幸利, 向田壮一, 高山留美子, 大谷英之, 池田浩子, 今井克美, 重松秀夫, 久保田裕子, 井上有史: West 症候群における ACTH 療法反復施行の検討. 第 1 報: 再投与時の発作型と有効性. 第 43 回日本てんかん学会, 2009.10.22-23; 弘前
- 36) 池田浩子, 高橋幸利, 今井克美, 久保田裕子, 重松秀夫, 大谷英之, 池上真理子, 高山留美子, 向田壮一, 池田 仁, 小出泰道, 藤原建樹, 井上有史: 当院における Lamotrigine による薬疹症例の検討, 第 43 回日本てんかん学会, 2009.10.22-23; 弘前
- 37) 山本吉章, 三島信行, 松田一己, 高橋幸利: パルプロ酸による高アンモニア血症に寄与する危険因子: てんかん患者を対象とした横断研究. 第 19 回医療薬学会年会, 2009.10.24; 長崎
- 38) 頭金正博, 鹿庭なほ子, 黒瀬光一, 斎藤嘉朗, 長谷川隆一, 高橋幸利, 古谷博和, 松永佳世子, 村松正明, 木下 茂, 相原道子, 池澤善郎: ステイブンス・ジョンソン症候群/中毒性表皮壊死症の発症と関連するバイオマーカーの探索研究. 日本臨床薬理学会, 2009.12.3; 東京
- 39) 仲村卓郎, 嶺間博隆, 桑江涼子, 下地 圭, 砂川信, 宮里善次, 玉那覇榮一, 比嘉千明, 高橋幸利, 内藤悦雄: 回復期に髄液乳酸値の上昇を

- 認めた Leigh 脳症の 1 例. 第 113 回日本小児科学会学術集会, 2010.4.23-25 ; 盛岡
- 40) 古山秀人, 岡嶋真紀, 横堀雄太, 椿 淳子, 岡嶋 寛, 中山承代, 澤田博行, 高橋幸利: 精神神経症状に抑肝散が有効であった辺縁系脳炎の 1 例. 第 113 回日本小児科学会学術集会, 2010.4.23-25 ; 盛岡
- 41) 高橋幸利, 美根 潤, 最上友紀子, 池上真理子, 高山留美子, 向田壮一, 池田浩子, 久保田裕子, 今井克美: インフルエンザ脳症後てんかんの免疫病態の検討: 髄液サイトカインについて. 第 113 回日本小児科学会学術集会, 2010.4.23-25 ; 盛岡
- 42) 向田壮一, 高橋幸利, 池田浩子, 重松秀雄, 大谷英之: カルバマゼピンにより Stevens-Johnson 症候群を発症した HLA-B*1502 をもつ在日中国人の 1 例. 第 113 回日本小児科学会学術集会, 2010.4.23-25 ; 盛岡
- 43) 道下崇史, 重光幸恵, 桃木恵美子, 西口康介, 玉木久光, 大森多恵, 三澤正弘, 伊藤昌弘, 大塚正弘, 高橋幸利: 卵巣奇形腫による傍腫瘍性辺縁系脳炎の 1 女児例. 第 113 回日本小児科学会学術集会, 2010.4.23-25 ; 盛岡
- 44) 小出泰道, 高橋幸利, 宍戸丈郎, 池田 仁, 臼井桂子, 山崎悦子, 寺田清人, 小尾智一, 溝口功一, 井上有史, 森川建基: ガバペンチン(GBP)、トピラマート (TPM) の有効性と安全性についての調査研究. 第 51 回日本神経学会総会, 2010.5.20-22 ; 東京
- 45) 亀井 聡, 森田昭彦, 平良直人, 石原正樹, 南 正之, 水谷智彦, 高橋幸利: 単純ヘルペス脳炎における抗グルタメート受容体 (GluR) 抗体の検出と転帰との関連. 第 51 回日本神経学会総会, 2010.5.20-22 ; 東京
- 46) 長坂江理, 田代裕一, 水野裕司, 山崎恒夫, 成田耕介, 鈴木雄介, 高橋幸利, 岡本幸市: 脳血流変化を検討した自己免疫関連脳炎の 7 症例. 第 51 回日本神経学会総会, 2010.5.20-22 ; 東京
- 47) 岡崎敏郎, 荒川竜樹, 木村成志, 高橋幸利, 熊本俊秀: 急性脳炎・脳症に伴う画像変化の臨床病理学的検討. 第 51 回日本神経学会総会, 2010.5.20-22 ; 東京
- 48) 大石知瑞子, 長田純理, 内堀 歩, 宮崎 泰, 川嶋聡子, 岡田陽子, 高橋幸利, 千葉厚郎: 髄液グルタミン酸受容体抗体陽性脳炎の 4 症例. 第 51 回日本神経学会総会, 2010.5.20-22 ; 東京
- 49) 田代裕一, 峰岸 敬, 高橋幸利, 岡本幸市: 抗グルタミン酸受容体抗体関連脳炎症例における卵巣奇形腫の免疫組織学的検討. 第 51 回日本神経学会総会, 2010.5.20-22 ; 東京
- 50) 山崎悦子, 高橋幸利, 寺田清人, 溝口功一, 井上有史: 脳症後てんかんの治療—急性期と慢性期—. 第 51 回日本神経学会総会, 2010.5.20-22 ; 東京
- 51) 樋口雄二郎, 西平 靖, 遠藤一博, 諏訪園秀吾, 楠 進, 高橋幸利, 末原雅人: Bickerstaff 型脳幹脳炎 4 例における抗グルタミン酸受容体抗体の検討. 第 51 回日本神経学会総会, 2010.5.20-22 ; 東京
- 52) 坂内優子, 小国弘量, 大澤真木子, 廣瀬伸一, 兼子 直, 高山留美子, 高橋幸利, 藤原建樹, 山川和弘: Dravet 症候群死亡例の全国調査. 第 52 回日本小児神経学会総会, 2010.5.20-22 ; 福岡
- 53) 池上真理子, 高橋幸利, 向田壮一, 高山留美子, 池田浩子, 今井克美, 大谷英之, 久保田裕子, 重松秀夫, 井上有史: West 症候群における ACTH 療法反復施行の検討、第 2 報: 発病年齢時期、治療開始時期、ACTH 投与年齢時期と有効性. 第 52 回日本小児神経学会総会, 2010.5.20-22 ; 福岡
- 54) 高山留美子, 高橋幸利, 最上友紀子, 池上真理子, 向田壮一, 池田浩子, 今井克美, 重松秀夫, 井上有史, 鈴木保宏: 眼周囲の知覚刺激によると思われる自己誘発発作の見られた 2 症例. 第 52 回日本小児神経学会総会, 2010.5.20-22 ; 福岡
- 55) 高橋幸利, Meilia M. Suriadi, 久保田裕子, 美根潤, 山崎悦子, 高山留美子, 池上真理子, 向田壮一, 最上友紀子, 井上有史: 脳炎後難治性て