

38. 松島一士、高橋幸利、ADEM 類似の MRI 像を呈した抗 NMDA 受容体抗体陽性辺縁系脳炎の 1 例、第 98 回日本神経学会近畿地方会、2013 年 6 月 22 日、奈良。
39. 西口亮、藤本武士、野中俊章、福田安雄、江口勝美、高橋幸利、両耳介軟骨炎に抗グルタミン酸受容体抗体陽性の非ヘルペス性急性辺縁系脳炎を合併した一例、第 202 回日本神経学会九州地方会、2013 年 6 月 29 日、佐賀。
40. 中嶋安曜、森田ゆかり、大崎康史、奥谷文乃、高橋幸利、嗅覚検査で異常を呈した抗 GluR 陽性の再発性非ヘルペス性辺縁系脳炎の一例、第 94 回日本神経学会中国・四国地方会、2013 年 6 月 29 日、松山。
41. ~~中嶋章浩、柳澤嘉伸、前林憲誠、湖海正尋、松永寿大、笠間周平、芳川浩男、橋本脳症と診断された一例、第 113 回近畿精神神経学会、2013 年 7 月 27 日、大阪。~~
41. 福村忍、高山留美子、渡邊年秀、皆川公夫、高橋幸利、てんかんと鑑別を要した軽症自己免疫介在性脳炎の一男児例、日本てんかん学会北海道地方会、2013 年 9 月 7 日、札幌。
42. 矢野珠巨、沢石由記夫、久保田弘樹、高橋勉、高橋幸利、タクロリムス治療中の Rasmussen 脳炎の女兒、第 47 回日本てんかん学会、2013 年 10 月 11-12 日、北九州。
43. 松浦隆樹、浜野晋一郎、菊池健二郎、田中学、南谷幹之、高橋幸利、井田博幸、小脳失調と同様に自己免疫学的機序が発症に関与したと考えられたミオクロニー失立発作を持つてんかんの 1 例、2013 年 10 月 11-12 日、北九州。
44. 井上裕文、梶本まどか、松重武志、百中宏、片野晴隆、高橋幸利、長谷川俊史、抗 GluR 抗体陽性非ヘルペス性急性辺縁系脳炎におけるサイトカインの経時的変化、第 18 回日本神経感染症学会、2013 年 10 月 11-12 日、宮崎。
45. 河村吉紀、三浦浩樹、井平 勝、高橋幸利、松田一己、吉川哲史、内側側頭葉てんかん発症における HHV-6B の役割、第 18 回日本神経感染症学会、2013 年 10 月 11-12 日、宮崎。
46. 佐々木倫子、佐川洋平、石川勇仁、筒井幸、神林崇、清水徹男、高橋幸利、多彩な身体症状を呈し治療に難渋した抗 GluR 抗体陽性の辺縁系脳炎の一例、第 67 回東北精神神経学会、2013 年 10 月 13 日、仙台。
47. 西村 聡、松村 雄、高田 数馬、里見 瑠璃、宮本 智史、寺内 真理子、榎本 啓典、高橋 幸利、菅原 祐之、太田 正康、治療に苦慮している分類不能型の急性脳炎の 1 例、第 104 回茨城小児科学会、2013 年 11 月 10 日、日立。
48. 北原望、金光将史、石井とも、山口禎夫、杉森光子、高橋幸行、石井徹、劇的な経過をたどった急性辺縁系脳炎の 2 症例、日本小児科学会栃木県地方会、2013 年 11 月 17 日。
49. 高橋幸利、平松宏実、高尾恵美子、笠井理沙、西村成子、最上友紀子、美根潤、今井克美、小出泰道、松田一己、井上有史、赤坂紀幸、小西高志、今村淳、Rasmussen 症候群における免疫調節遺伝子のゲノム解析：T-bet (TBX21)、日本人類遺伝学会 第 58 回大会、2013 年 11 月 20-23 日、仙台。
50. 遠藤仁、山形宗久、桂永行、小泉文人、大沼禎史、酒井明夫、高橋幸利、田中恵子、神林崇、ステロイドパルス療法にて寛解後に再発した腫瘍非合併抗 NMDA 受容体抗体脳炎の一例、第 26 回日本総合病院精神医学会総会、2013 年 11 月 29-30 日、京都。
52. ~~福村忍、高山留美子、渡邊年秀、皆川公夫、高橋幸利、てんかんと鑑別を要した軽症自己免疫介在性脳炎の一男児例、第 12 回日本てんかん学会北海道地方会、札幌。~~
51. 高橋幸利、西村成子、高尾恵美子、笠井理沙、平松宏実、井上有史、非傍腫瘍性抗 NMDAR 脳炎の病態解明：抗体 IgG サブクラスの検討、第 25 回日本神経免疫学会学術集会、2013 年 11 月 27-29 日、下関。
52. 藤田浩司、湯浅龍彦、高橋幸利、田中恵子、渡邊修、松井尚子、和泉唯信、梶龍児、抗神経抗体陽性の Creutzfeldt-Jakob 病と免疫関連脳炎の鑑別、第 25 回日本神経免疫学会学術集会、2013 年 11 月 27-29 日、下関。
53. 中野仁、皆川栄子、木下真幸子、高橋幸利、小西哲郎、再発性の脳幹・小脳炎を呈し抗 GA1 抗体および GluR 抗体が陽性であった一例、第 25 回日本神経免疫学会学術集会、2013 年 11 月 27-29 日、下関。
54. 早田有希、濱田健介、杉本泉、櫻井靖久、萬年徹、高橋幸利、失語で発症し、前頭葉穹隆部に広汎な血流低下を認めた抗グルタミン酸受容体抗体陽性非ヘルペス性急性脳炎、第 207 回日本神経学会関東・甲信越地方会、2013 年 11 月 30 日。
55. 加藤雅之、周藤豊、福間一樹、山脇美香、中安弘幸、高橋幸利、平温療法が有効であった抗 NMDA 型 GluR 抗体陽性脳炎の 1 例、第 95 回日本神経学会中国・四国地方会、平成 25 年 11 月 30 日、米子。
56. 日比新、丸浜伸一朗、山田真弓、濱谷美緒、江原祥子、木下智晴、猪野正志、高橋幸利、髄液 ADA 高値を示す無菌性髄膜炎が先行した卵巣奇形腫に伴うグルタミン酸受容体抗体陽性辺縁系脳炎の一例、第 99 回日本神経学会近畿地方会、2013 年 11 月 30 日、京都。
57. 名和 智裕、末岡 秀文、三木 芳織、國崎 純、加藤 辰輔、寺田 光次郎、大門 祐介、我妻 嘉孝、小原 敏生、二階堂 弘輝、高橋 幸利、急性辺縁系脳炎の 1 例、北海道小児科地方会、2013 年 12 月。
58. 久保田 真理、高橋 昭良、富本 亜由美、近藤 梨恵子、谷口 多嘉子、七條 光市、渡邊 力、中津 忠則、高橋 幸利、EB ウィルス初感染で伝染性単核球症症状なく辺縁系脳炎を呈した一例、日本小児科学会徳島地方会、2013 年 12 月、徳島。

59. 寺田 真、中馬越 清隆、高橋 幸利、玉岡 晃、持続する頭痛、悪心を呈し、抗グルタミン酸受容体抗体を伴う辺縁系脳炎の45歳女性例、第603回関東地方会、2014年2月8日、東京。
60. 許 全利、西田圭一郎、北浦祐一、三井 浩、嶽北佳輝、片上哲也、加藤正樹、高瀬勝教、高橋幸利、木下利彦、高齢男性に発症した抗NMDA受容体脳炎の診断、治療に苦慮した一例、第114回近畿精神神経学会、2014年2月15日、神戸。
61. 五味優子、上田薫、金井友哉、堀内洋志、中野真範、鳥巢勇一、森田昌代、高橋幸利、非腫瘍合併抗NMDA受容体脳炎の48歳男性例、日本内科学会東海地方会、2014年2月23日、名古屋。
62. 橋口俊太、川本裕子、城村裕司、岡田雅仁、田中恵子、高橋幸利、卵巣奇形腫を合併した抗NMDAR抗体陰性、抗GluR抗体陽性、第208回日本神経学会関東地方会、2014年3月1日、東京。
63. 西田拓司、高橋幸利、てんかんでみられる精神症状のグルタミン酸受容体自己免疫学的機序に関する研究、てんかん治療振興財団研究発表会、2014年3月7日、千里。
64. 金子知香子、Noshalena Shakespear、土屋真理夫、久保仁、山本悌司、片山宗一、高橋幸利、GluR ϵ 2抗体陽性脳炎5例の臨床

像と抗体量の検討、日本神経内科学会東北地方会、2014年3月8日、仙台。

65. 永田恵蔵、仲地耕、神里尚美、高橋幸利、抗NMDA型グルタミン δ 2受容体抗体陽性小脳炎の二例、日本神経内科学会九州地方会、2014年3月8日、福岡。

3. 書籍の刊行
該当なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
平成25年10月9日、NMDAR抗体IgGサブクラス測定法の開発、発明者：高橋幸利、西村成子⇒特願2013-211813、出願：財団法人ヒューマンサイエンス振興財団。
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

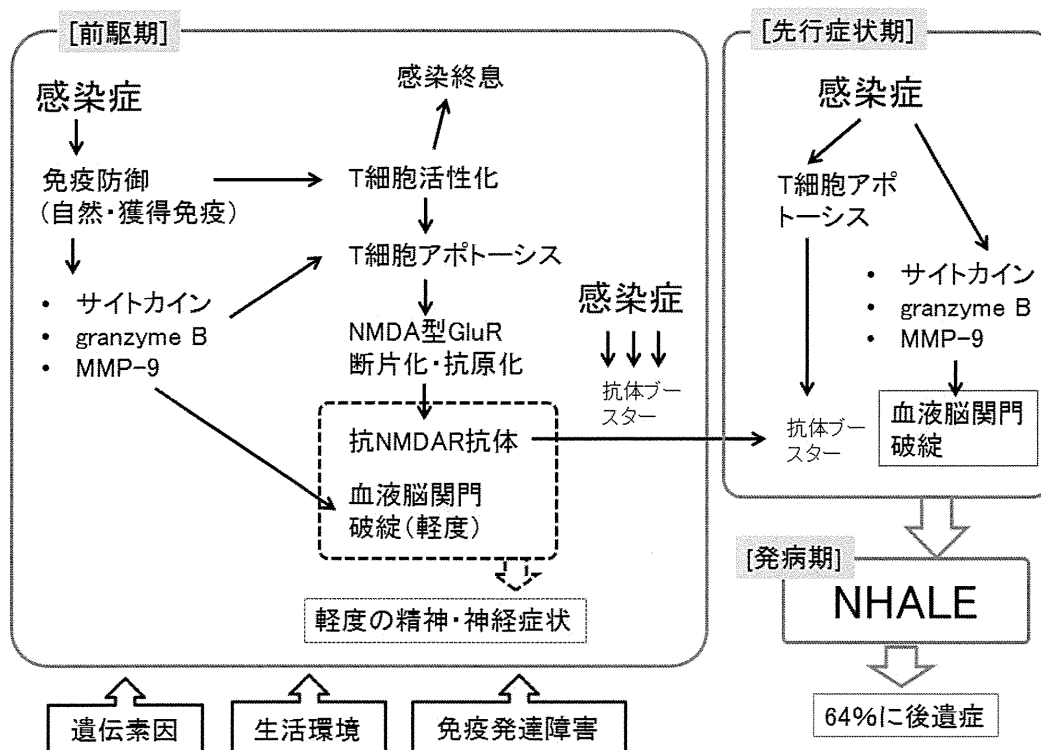


図1. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (NHLE) の発病までの病態仮説.

①明らかな意識障害出現前の急性期初期に

辺縁系症状
(1-4のいずれかひとつ)

1. 精神症状等
2. 記憶障害
3. 見当識障害
4. 感情障害

行動異常、思考滅裂、興奮状態、幻聴、幻臭、精神運動興奮状態、統合失調症状、せん妄、性欲亢進、など

②急性に意識障害を含む脳炎症状が出現・経過: 除外5例

③ウイルス感染の否定: 除外1例

1. 髄液PCRによるウイルスDNA検出(-)
2. 髄液抗体の有意な変動(-)
3. 髄腔内抗体産生所見(-)

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (NHLE)

- ・ 血清/脊髄液抗体比 > 20 または
- ・ 抗体価指数 = 脊髄液抗体 / 血清抗体 + 脊髄液アルブミン / 血清アルブミン < 2

髄液NMDA型GluR (GluN2B-NT2)抗体 (ELISA)陽性: 217例

先行症状期の採血データがある

→ 42例 (NHLE)

健康対照 (小児てんかん+職員) 129例 → 年齢・性一致健康対照

→ 42例 (Controls)

感染症対照 (てんかん) 125例 → 年齢・性一致感染対照

→ 42例 (Epilepsy infected)

図2. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の診断フローチャート、健康対照、感染症対照.

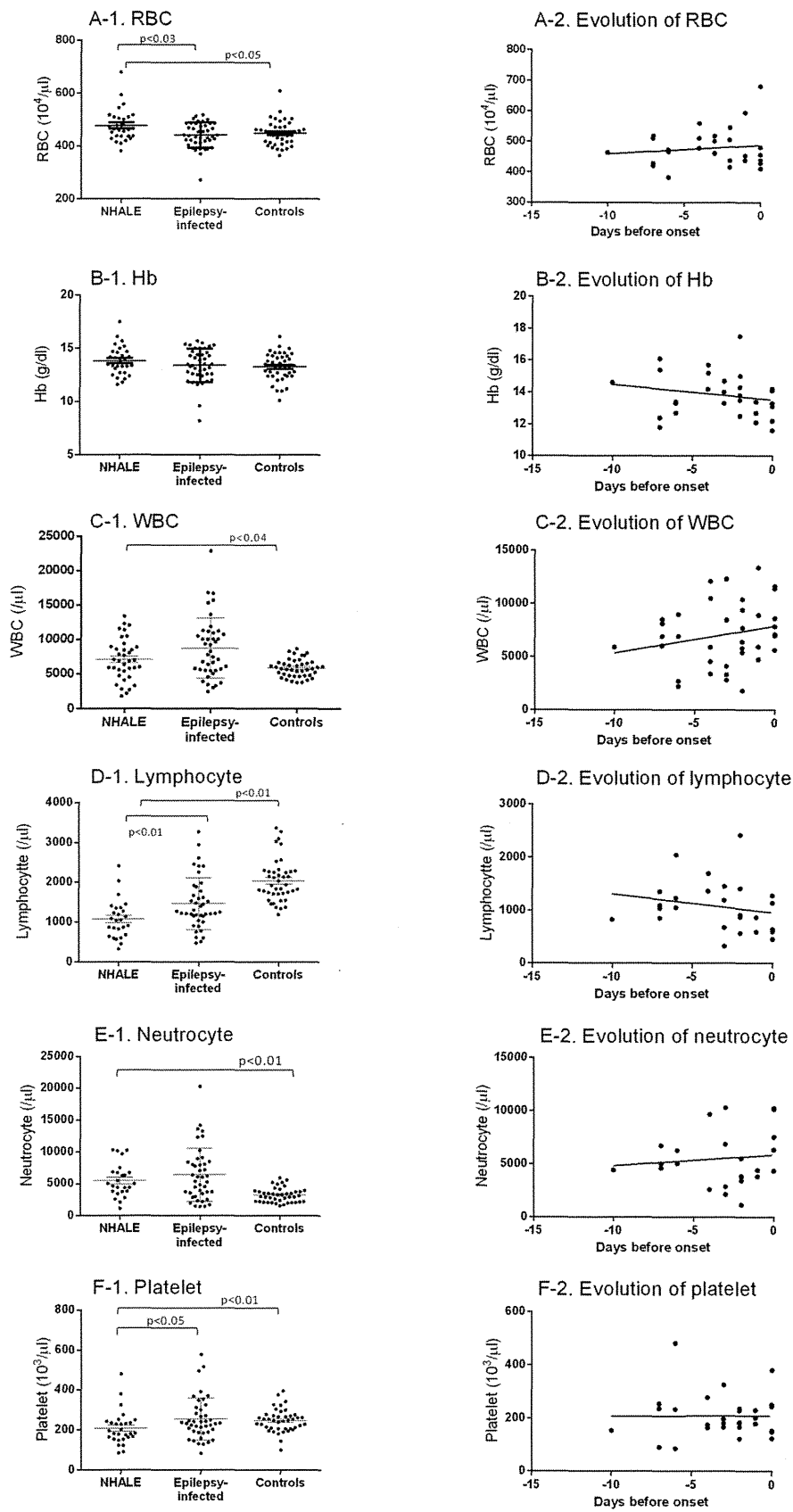


図3. 先行症状期の血球検査.

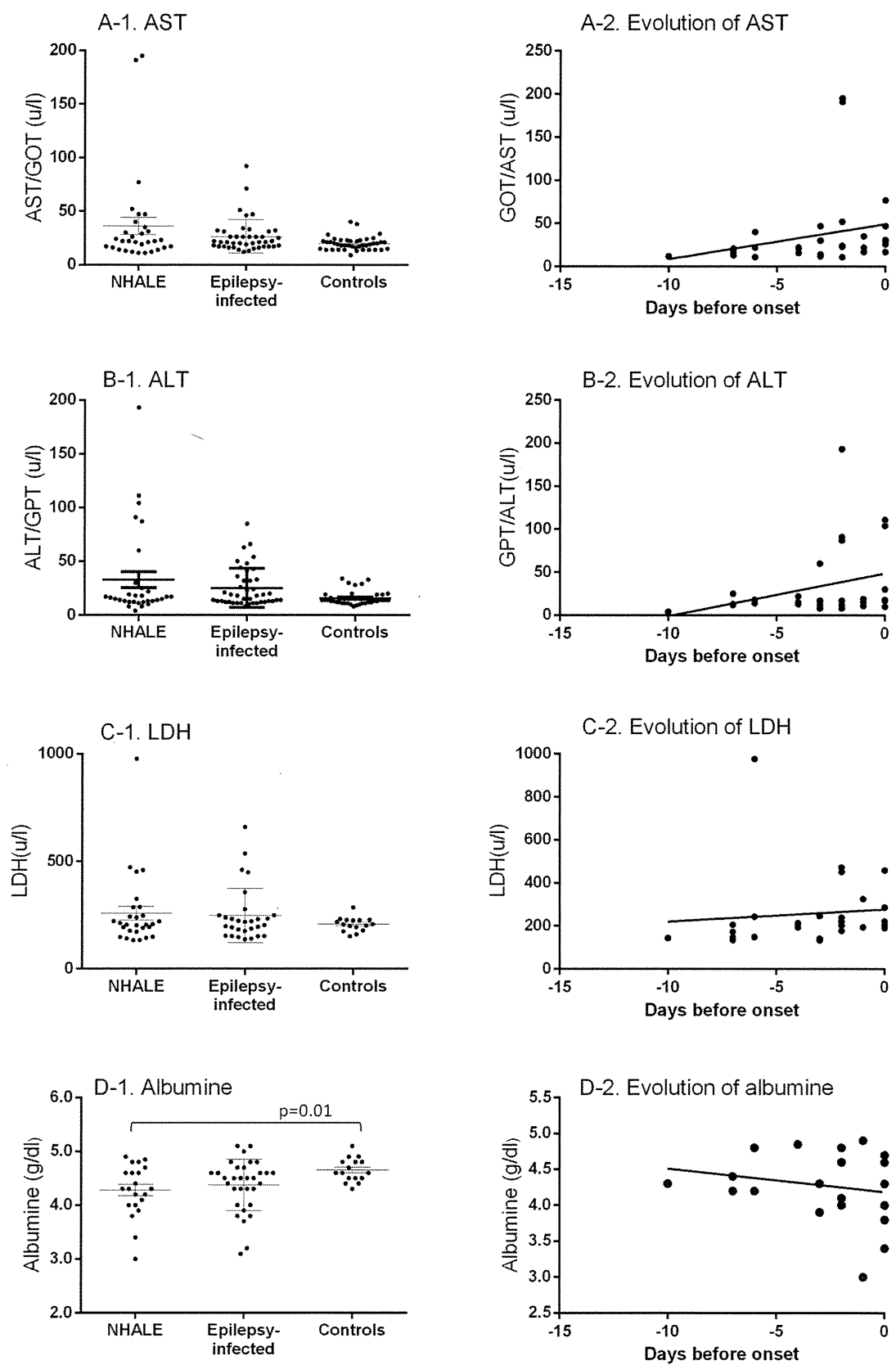


図4. 先行症状期の肝機能検査値.

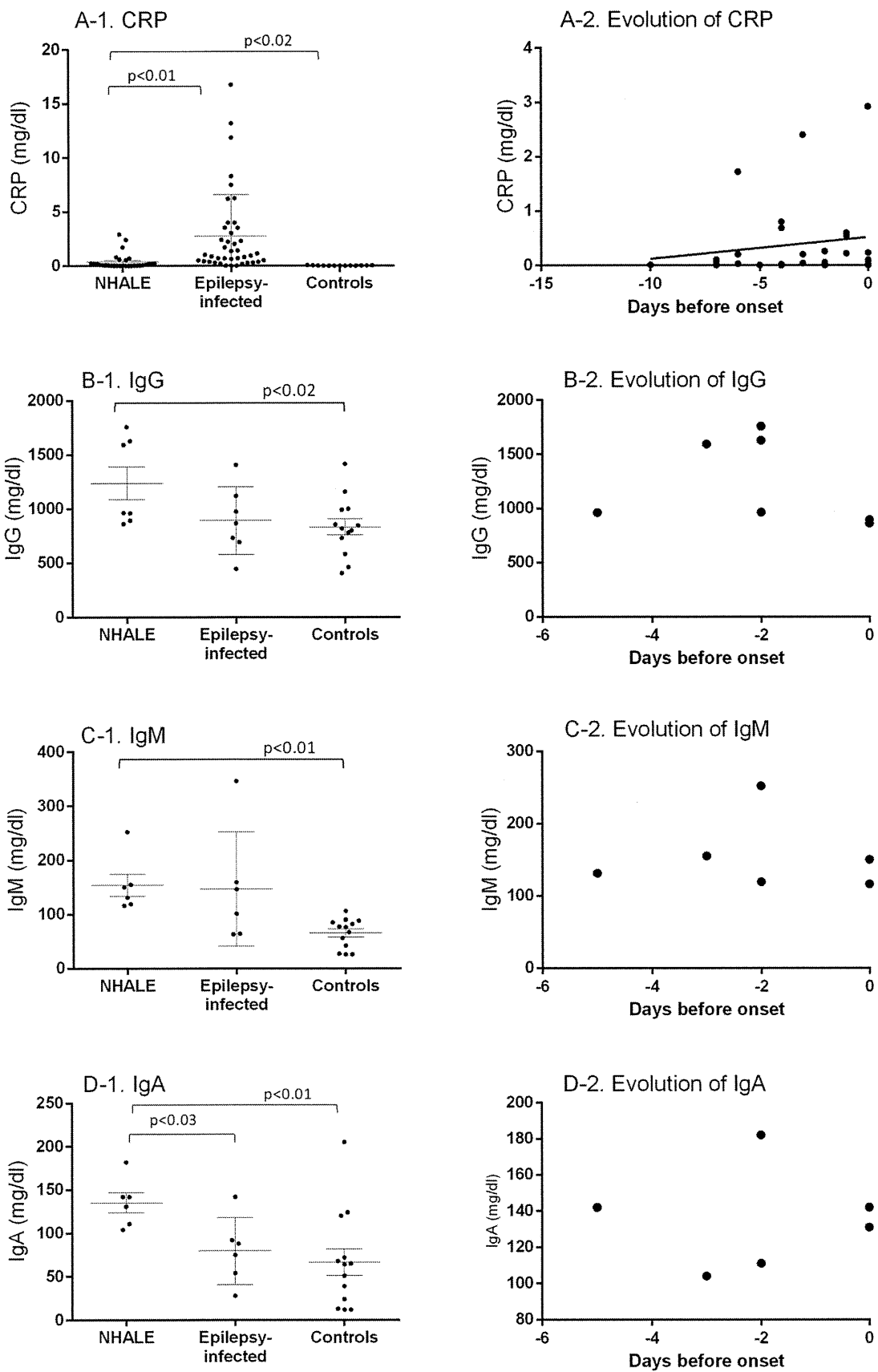


図5. 先行症状期の免疫検査値.

非傍腫瘍性非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の病態解明

: GluN2B-NT2抗体 IgGサブクラスの検討

主任研究者 高橋 幸利^{1, 2, 3}

独立行政法人国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター副院長

研究要旨

【目的】非ヘルペス性急性辺縁系脳炎（NHALE）のGluN2B-NT2抗体のIgGサブクラス変動、役割を明らかにする。

【方法】我々は、ELISA法でGluN2B-NT2抗体のIgGサブクラスを測定する系を確立し、髄液GluN2B-NT2抗体陽性の217例の非傍腫瘍性NHALEから、免疫治療前の髄液が十分保存されていた22例の髄液と、疾病対照17例の髄液を検討した。

【結果】非傍腫瘍性NHALE症例22例の検査時年齢は 33.3 ± 9.5 歳（平均±SD）（19-52歳）、男性6例、女性16例、検体採取日は脳炎発病から 8.4 ± 7.7 日（平均±SD）（0-33日）であった。

非傍腫瘍性NHALE髄液では、IgG1サブクラスは 8.1 ± 4.2 （平均±SD）（ng/ml）、IgG2サブクラスは 4.9 ± 2.9 （ng/ml）、IgG3サブクラスは 2.5 ± 1.7 （ng/ml）、IgG4サブクラスは 2.6 ± 1.9 （ng/ml）で、IgG1-4すべてのサブクラスが疾病対照髄液に比べて有意に高値であった。

脳炎発病後の経過で見ると、発病から10-15病日にかけてIgG1、IgG3のサブクラスが高値となる検体が増加、IgG4サブクラスは徐々に低値の検体が増加した。IgG1サブクラスは急性期入院日数（ $p=0.03$ ）、てんかん発作予後（ $p=0.01$ ）、認知機能予後（ $p=0.04$ ）と直線的回帰が認められ、相関関係が認められた。IgG3サブクラスは、Barthel score（ $p<0.01$ ）、てんかん発作予後（ $p<0.01$ ）、認知機能予後（ $p<0.01$ ）、運動機能予後（ $p<0.01$ ）と直線的回帰が認められ、相関した。

【結論】非傍腫瘍性NHALEでは、髄液GluN2B-NT2抗体はすべてのIgGサブクラスが増加し、遅れて上昇すると思われるIgG3、IgG1サブクラス抗体と関連すると補体介在性の神経障害が、NPNHALEの重症度、予後を規定している可能性がある。

研究協力者：西村成子¹、高尾恵美子¹、笠井理沙¹、平松宏実¹、井上有史¹、（1国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター、2岐阜大学医学部小児病態学、3静岡県立大学薬学部）

A. 研究目的

我々のこれまでの研究で、成人発病の非ヘルペス性急性辺縁系脳炎（nonherpetic acute limbic encephalitis, NHALE）は年間220人が罹患していて、ADL障害は33.3%に、て

んかん発作は36.2%に、精神症状は26.3%に、知的障害は39.7%に、運動障害が31.0%に、記憶障害は63.2%に見られ、1万人程度がNHALEによる記憶障害などの後遺障害を患っている可能性が明らかになっている。

2002年、我々はN-methyl-D-aspartate (NMDA)-type GluRs (NMDARs)のサブユニットの一つであるGluR2（現在は命名法が変わりGluN2B）に対する抗体を、免疫ブロット法により脳炎患者等の髄液に見出し（高橋幸利、日児誌）、2007年、Dalmauらは卵巣奇形

腫合併脳炎症例でcell-based assayによるNMDAR抗体を報告 (Dalmau, Ann Neurol)、NMDA型GluRに対する抗体による脳炎が注目されるようになった。2008年、我々はELISAでGluN2Bの細胞外ドメインであるN末に対する抗体 (GluN2B-NT2抗体) の測定法を開発し、NMDA型GluR抗体の半定量を可能にし、NMDA型GluR抗体の関与する脳炎の特徴が明らかになりつつある。

DalmauやIraniらは、cell-based assayによるNMDAR抗体はIgG1サブクラス主体であるとしているが、IgG1が補体結合反応-神経細胞死を起こす可能性が高いにもかかわらず、補体の中枢神経系への沈着がない (Tüzün, 2009) こと、本症の予後が比較的良いことに、矛盾があると思われる。今回我々は、ELISA法でGluN2B-NT2抗体のIgGサブクラスを測定する系を確立し、非傍腫瘍性NHALEの髄液で検討し、興味ある知見を得たので報告する。

B. 研究方法

【対象】抗GluR抗体検索目的で静岡てんかん・神経医療センターに依頼のあった脳炎例の中で、言動異常などの辺縁系症状で発病し、髄液ウイルスPCR陰性で、髄液cell-based assay-NMDAR抗体またはELISAによるGluN2B-NT2抗体陽性の217例の非傍腫瘍性NHALEから、免疫治療前の髄液が十分保存されていた22例の髄液を用いた。疾病対照は非炎症性の原因が推定されるてんかん症例など17例の髄液とした。

【IgGサブクラス測定方法】

1. Maxisorb plate (Nalge Nunc International, 468667) にGluN2B-NT2 peptide をコーティングし、standard wellは、IgG 1-4 (フナコシ, ABD 5219-3004, 5225-3004, 5248-3004, 5254-3004 : 1mg/ml) で希釈系列を作りコーティングする。
2. 0.5% BSA in PBST (250 μ l) でblockingした後、血清 (10% BSA in PBSTで10倍希釈、100 μ l) または髄液 (100 μ l) を加え、37°C、2時間インキュベートする。

3. HRP conjugated anti-human IgG subclass antibodies (Human IgG Subclass Screening Kit, フナコシ, CYGNUS TECHNOLOGIES #IM50) (1:100) の希釈液 (PBSTで100倍希釈) を100 μ l/well入れ、2時間室温に置く。
4. TMB (3, 3', 5, 5'-tetramethylbenzidine), H2O2 を当量混和し (各6ml/枚) 100 μ l/well 添加した後、15分後1M H3PO4 100 μ l加え反応停止。
5. 450nmで吸光度測定。

【統計】平均値の有意差はMann Whitney testを用い、直線回帰はGraphPad Prismを用いて検討した。予後の指標として、急性期入院日数、Barthel score、てんかん発作予後 (0-4段階)、精神症状予後 (0-2段階)、認知機能予後 (0-5段階)、記憶予後 (0-2段階)、運動機能予後 (0-3段階) を用いた (高橋幸利、他、Neuroinfection、2009)。

(倫理面への配慮)

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・脳炎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を対象とした。

C. 研究結果

1. 対象症例の臨床特徴

非傍腫瘍性NHALE症例22例の検査時年齢は33.3 \pm 9.5歳 (平均 \pm SD) (19-52歳)、男性6例、女性16例、検体採取日は脳炎発病から8.4 \pm 7.7日 (平均 \pm SD) (0-33日)であった。

疾病対照17例は、非炎症性の病因が推定される局在関連性てんかん13例、未決定てんかん2例、低酸素性脳障害1例、症候性全般てんかん1例からなり、検査時年齢は19.3 \pm 24.0歳 (1-72歳)、男性9例、女性8例であった。

2. GluN2B-NT2抗体IgGサブクラス定量値

非傍腫瘍性NHALE髄液では、IgG1サブクラスは8.1 \pm 4.2 (平均 \pm SD) (ng/ml)、IgG2サブクラスは4.9 \pm 2.9 (ng/ml)、IgG3サブクラスは2.5 \pm 1.7 (ng/ml)、IgG4サブクラスは2.

6±1.9 (ng/ml)で、IgG 1-4すべてのサブクラスが疾病対照髄液に比べて有意に高値であった(図1)。

症例ごとに比較すると、IgG1サブクラスとIgG3サブクラスが高い症例、IgG1サブクラスとIgG2サブクラスが高い症例、IgG2サブクラスが高い症例など様々であった。

3. GluN2B-NT2抗体IgGサブクラス比

各IgGサブクラスの全体に占める割合では、IgG2、IgG4サブクラスが疾病対照髄液に比べて有意に増加し、IgG1サブクラスが有意に低下していた(図1)。

4. GluN2B-NT2抗体IgGサブクラス定量値と経過

脳炎発病後の経過で見ると、発病時よりも10-15病日に向けてIgG1、IgG3のサブクラスが高値となる検体が増加、IgG4サブクラスは徐々に低値の検体が増加した。IgG2とIgG4サブクラスは1病日から平均+2SDを超える検体が多く、IgG1サブクラスは2病日まででは全例平均+2SD以下で、10病日以降後3/8例で平均+2SDを超えた。IgG3サブクラスも5病日以降に高値をとる検体が多かった(図2)。

5. GluN2B-NT2抗体IgGサブクラス定量値と急性期入院日数

GluN2B-NT2抗体IgG1サブクラスは急性期入院日数と直線的回帰が認められ($p=0.03$)、IgG3サブクラスは急性期入院日数と直線的回帰の傾向が認められたが有意ではなかった($p=0.05$)(図3)。

5. GluN2B-NT2抗体IgGサブクラス定量値と予後

GluN2B-NT2抗体IgG1サブクラスは、てんかん発作予後($p=0.01$)、認知機能予後($p=0.04$)と直線的回帰が認められ、相関関係が認められた。GluN2B-NT2抗体IgG2サブクラスは、相関関係がある予後指標は認められなかった。GluN2B-NT2抗体IgG3サブクラスは、Barthel score($p<0.01$)、てんかん発作予後($p<0.01$)、認知機能予後($p<0.01$)、運動機能予後($p<0.01$)と直線的回帰が認められ、相関した(図4)。GluN2B-NT2抗体IgG4サブ

クラスは、相関関係がある予後指標は認められなかった。

D. 考察

今回我々は、ELISA法でGluN2B-NT2抗体のIgGサブクラスを測定する系を確立し、非傍腫瘍性NHALEの髄液で検討した。

髄液GluN2B-NT2抗体(ELISA)陽性の非傍腫瘍性NHALEでは、対照髄液に比べてGluN2B-NT2抗体のすべてのIgGサブクラスが増加し、22例の平均値ではIgG1>IgG2>とIgG4>IgG3サブクラスの順であった。疾病対照の平均+2SD以上を陽性とする、8/22例でIgG1、18/22例でIgG2、12/22例でIgG3、12/22例でIgG4サブクラスが陽性であった。Tüzünらはcell-based assayにより定性的に検討し、12/13例でIgG1、2/13例でIgG2、3/13例でIgG3サブクラスを認めたとしている。Iraniらはcell-based assayにより判定量的に検討し、9/11例でIgG1、2/11例でIgG2、3/11例でIgG3サブクラスを認めたとしている。我々のデータもTüzünやIraniのデータもIgG1サブクラスが主体であることは一致しているが、IgG2サブクラスの関与に違いがある。IgG2サブクラスは発病初期に高値であり、我々の検体が免疫治療前の早い時期の検体であることが、TüzünやIraniのデータとの違いを生んでいるかもしれない。

我々のデータでは、発病から10-15病日にかけて、臨床経過に沿ってIgG1-3のサブクラスが増加する経過が推定されたが、IgG4サブクラスは徐々に低下する経過が推測された。発病初期には、補体活性化に関与しないIgG2、IgG4サブクラスが増加、発病後10-20日で補体活性化に関与するIgG1とIgG3サブクラスが増加する症例があった。Iraniらは発病初期には血清中のNMDAR抗体が中枢神経系に移行し、後期には二次的な免疫の拡がりでもオリゴクローナルIgGが産生すると考えている。IgG1やIgG3サブクラスは遅れて中枢神経系で産生され、補体を活性化する可能性がある。

GluN2B-NT2抗体IgG1サブクラスは急性期入

院日数（重症度）、てんかん発作予後、認知機能予後と相関し、IgG3サブクラスは、Barthel score、てんかん発作予後、認知機能予後、運動機能予後と相関したことから、IgG1、IgG3サブクラスの補体介在性の神経障害がNHALEの重症度を規定している可能性が示唆された。

NMDA型GluR抗体の役割として、2010年Hughesは患者髄液によるNMDA型GluRの内在化を報告した（J Neurosci）。2011年、培養神経細胞のアポトーシスを抗NR抗体陽性脳炎髄液は促進するが、髄液IgG分画はシナプス外NRを内在化しアポトーシスを抑制することを、我々は報告した。内在化を起こすIgGサブクラスは特定できていない。

E. 結論

髄液NMDA型GluR抗体陽性の非傍腫瘍性NHALEでは、髄液GluN2B-NT2抗体はすべてのIgGサブクラスが増加し、濃度ではIgG1 > IgG2 > IgG4 > IgG3サブクラスの順であった。遅れて上昇すると思われるIgG3、IgG1サブクラス抗体と関連すると補体介在性の神経障害が、非傍腫瘍性NHALEの重症度、予後を規定している可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Ryuta Kinno, Yukitoshi Takahashi, et al., Cerebellar symptoms in a case of acute limbic encephalitis associated with autoantibodies to glutamate receptors $\epsilon 2$ and $\delta 2$. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2013; 115(4): 481-483.
2. Daisuke Usui, Yukitoshi Takahashi, et al., Interstitial Duplication of 2q32.1-q33.3 in a Patient With Epilepsy, Developmental Delay, and Autistic Behavior, *Am J Med Genet Part A* 161A:1078-1084.
3. Yoshiaki Yamamoto, Yukitoshi Takahashi, et al., Risk factors for hyperammonemia in pediatric epilepsy patients, *Epilepsia* 2013; 54(6): 983-989.
4. Yukitoshi Takahashi, et al., Immunomodulatory therapy versus surgery for Rasmussen syndrome in early childhood, *Brain & Development*, 2013; 35: 778-785.

5. Yoshiaki Yamamoto, Yukitoshi Takahashi, et al., Influence of CYP2C19 polymorphism and concomitant antiepileptic drugs on serum clobazam and N-desmethyl-clobazam concentrations in patients with epilepsy, *Therapeutic Drug Monitoring*, 2013; 35(3): 305-312.
6. Taiki Kambe, Yukitoshi Takahashi, et al., A mild form of adult-onset opsoclonus-myoclonus syndrome associated with anti-glutamate receptor antibodies, *JAMA Neurology*, 2013; 70(5): 654-655.
7. Naoto Kohno, Yukitoshi Takahashi, et al., A discrepancy between the clinical course and magnetic resonance imaging in a case of non-herpetic acute limbic encephalitis, *Neurology International*, 2013; 5(2): 23-27.
8. Norimichi Higurashi, Yukitoshi Takahashi, et al., PCDH19-related Female-Limited Epilepsy-Independent Clinical Entity and Differences from Dravet Syndrome, *Epilepsy Research*, 2013; 106: 191-199.
9. Ichiro Kuki, Yukitoshi Takahashi, et al., Case report on vitamin B6 responsive epilepsy due to inherited GPI deficiency, *Neurology* 2013; 81: 1497-1469.
10. Yukitoshi Takahashi, et al., Genetic variations of immunoregulatory genes associated with Rasmussen syndrome. *Epilepsy Research*, 2013; 107: 238-243.
11. Emi Tabata, Yukitoshi Takahashi, et al., Immunopathological significance of ovarian teratoma in patients with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis, *Eur Neurol*, 2013; 71(1-2): 42-48.
12. Chihiro Yonee, Yukitoshi Takahashi, et al., Association of acute cerebellar ataxia and human papilloma virus vaccination: a case report" in its current form for publication, *Neuropediatrics*, in press. 2013 Feb 1.
13. Armangue T, Takahashi Y, et al., A novel treatment-responsive encephalitis with frequent opsoclonus and teratoma. *Ann Neurol*. in press.
14. Chiba Yuhei, Takahashi Yukitoshi, et al., Lymphopenia Helps Early Diagnosis of Systemic Lupus Erythematosus for Patients with Psychosis as an Initial Symptom, *Psychosomatics*, in press.
15. Hiromasa Uchizono, Yukitoshi Takahashi, et al., Acute Cerebellitis Following Hemolytic Streptococcal Infection, *Pediatr Neurol* in press.
16. Nahoko Kaniwa, Yukitoshi Takahashi, et al., Specific HLA types are associated with anti-epileptic drug-induced

- Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in the Japanese, Future medicine in press.
17. Koji Fujita, Yukitoshi Takahashi, et al., Increased interleukin-17 in the cerebrospinal fluid in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a case-control study of rapidly progressive dementia, Journal of Neuroinflammation, in press.
 18. Kazushi Miya, Yukitoshi Takahashi, et al., Anti-NMDAR autoimmune encephalitis, Brain & Development, in press.
 19. Rumiko Takayama, Yukitoshi Takahashi, et al., Long-term course of Dravet syndrome: a study from an epilepsy center in Japan, Epilepsia, in press.
 20. Aya Narita, Yukitoshi Takahashi, et al., Abnormal Pupillary Light Reflex with Chromatic Pupillometry in Gaucher disease, Annals of Clinical and Translational Neurology, in press.
 21. Kazuyuki Inoue, Takahashi Yukitoshi, et al., Influence of Uridine Diphosphate Glucuronosyltransferase 2B7 -161C>T Polymorphism on the Concentration of Valproic Acid in Pediatric Epilepsy Patients, Therapeutic Drug Monitoring, in press.
 22. Koji Fujita, Yukitoshi Takahashi, et al., Neuronal Antibodies in Creutzfeldt-Jakob Disease, JAMA Neurology, in press.
 23. 高橋幸利、他、編集、大槻泰介、他、稀少難治性てんかん診療マニュアル、I章 疾患概念と診断基準、Rasmussen 症候群、診断と治療社、p 54-56、2013 年。
 24. 高橋幸利、他、編集、大槻泰介、他、稀少難治性てんかんマニュアル、II章 診断マニュアル、免疫介在性てんかん診断マニュアル、診断と治療社、p 126-131、2013 年。
 25. 高橋幸利、他、編集、大槻泰介、他、稀少難治性てんかん診療マニュアル、III章 治療マニュアル、その他の内科的治療マニュアル、診断と治療社、p 146-150、2013 年。
 26. 高橋幸利、脳炎によるてんかん重積、てんかん学会編、てんかん専門医ガイドブック、診断と治療社、印刷中。
 27. 高橋幸利、その他の急性病態、てんかん学会編、てんかん専門医ガイドブック、診断と治療社、印刷中。
 28. 高橋幸利、他、てんかん、編集、山崎麻美、坂本博昭、小児脳神経外科学（改訂 2 版）、金芳堂、印刷中。
 29. 高橋幸利、他、Antibody Update グルタミン酸受容体自己抗体、Brain and Nerve、2013 ; 65 (4) : 345-353.
 30. 木村暢佑、高橋幸利、他、小児てんかん外科 早期手術患者の発見と利点 -発達の観点から-、脳と発達、2013 ; 45 : 199-205.
 31. 村上秀友、高橋幸利、他、伝染性単核球症に続発し髄液に抗グルタミン酸受容体 δ 2 抗体を認めた急性小脳失調症、臨床神経学、2013 ; 53 (7) : 555-558.
 32. 池上真理子、高橋幸利、他、難治 epileptic spasm を有する症例における ACTH 療法反復施行の検討、脳と発達、2013 ; 45 : 281-287.
 33. 高橋幸利、他、GluR ϵ 2 抗体 (NR2B 抗体) -神経疾患における意義、神経内科、2013 ; 79 (3) : 354-362.
 34. 藤井裕樹、高橋幸利、他、卵巣奇形腫を合併し抗 NMDA 受容体抗体陽性の glioblastoma の 1 例、臨床神経学、2013 ; 53 (9) : 712-715.
 35. 尾上亮、荒木勇人、高橋幸利、島筒和史、中原章徳、左半身の部分痙攣にて発症した抗 N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体脳炎の 1 例、広島医学、2014 ; 67 : 51-54.
 36. 高橋幸利、他、難治性てんかんの病態を探る-脳炎後てんかんと免疫、脳と発達、印刷中。
 37. 高橋幸利、他、てんかん-基礎・臨床研究の最新知識-III-10. 抗てんかん薬の副作用、日本臨床、印刷中。
 38. 戸島 麻耶、高橋幸利、他、急性無菌性髄膜脳炎の経過中に局所性皮質反射性ミオクローヌスを呈し抗グルタミン酸受容体抗体が検出された 2 例、臨床神経学、印刷中。
2. 学会発表
 1. Yukitoshi Takahashi, Immunomodulatory therapy in Rasmussen syndrome, KES-JES Joint symposium, The 47th Congress of the Japan Epilepsy Society , Oct, 11-12th 2013, Kitakyushu.
 2. Mariko Ikegami, Yukitoshi Takahashi, Hiroko Ikeda, Katsumi Imai, Hideyuki Otani, Yuko Kubota, Hideo Shigematsu, Rumiko Takayama, Yukiko Mogami, Efficacy of Repeated Adrenocorticotrophic Hormone Therapy in Patients with Intractable Epileptic Spasms, 30th International Epilepsy Congress, June 23rd-27th, 2013, Montreal.
 3. Yuhei Chiba, Omi Katsuse, Yukitoshi Takahashi, Makoto Yoneda, Takahiro Ikura, Misako Kunii, Atsushi Ihata, Atsuhisa Ueda, Mitsuhiro Takeno, Takashi Togo, Yoshio Hirayasu, Anti-glutamate receptor epsilon 2 antibodies in psychiatric patients with anti-thyroid autoantibodies - a prevalence study in Japan, 11th World Congress of Biological Psychiatry, 2013 June 25 Kyoto.
 4. Takako Fujita, Yukiko Ihara, Yuko Tomonoh, Hiroshi Ideguchi, Takahito Inoue, Yukitoshi Takahashi, Sawa Yasumoto, Shinichi Hirose, An Effective Treatment for Intractable Epilepsy associated with anti-GluR antibodies: Steroid Pulse Therapy combined with Levetiracetam, 12th Asian Oceanian Congress on Child Neurology - 14-18 September 2013, Riyadh, Saudi Arabia.

5. Hiroyuki Fujita, Miwa Kanaoka, Midori Matsuura, Amiko Hakuta, Yukitoshi Takahashi, Michiko Aihara, Prolonged toxic epidermal necrolysis after B cell depletion therapy, 8th International Congress on Cutaneous Adverse Drug Reactions Pre-iSCAR meeting (World SCAR joint meeting), Dec. 15th 2013, Taipei.
6. 高橋幸利、Rasmussen 症候群の病態解明から治療へ、第3回トランスレーショナルてんかん研究会、2013年5月17日、新潟。
7. 高橋幸利、山口解冬、シンポジウム「難治性てんかんの病態を探る：分子遺伝学、病理、免疫、代謝異常、画像、電気生理」、第55回日本小児神経学会、2012年5月29-6月1日、大分。
8. 高橋幸利、グルタミン酸受容体に対する自己免疫が介在する神経疾患の研究、静岡県立大学薬学部大学院第229回月例薬学セミナー、2013年7月30日、静岡。
9. 高橋幸利、抗グルタミン酸受容体抗体関連神経疾患の臨床と病態、東部神経フォーラム(研究会)、2013年9月20日、東京。
10. 高橋幸利、非ヘルペス性辺縁系脳炎の最新知識、第18回日本神経感染症学会ランチョンセミナー、2013年10月12日、宮崎。
11. 高橋幸利、難治てんかんの病態研究と新規治療、第47回埼玉てんかん懇話会、2013年10月24日、大宮。
12. 高橋幸利、免疫介在性神経疾患、第45回日本小児感染症学会総会・学術集会、2013年10月26-27日、札幌。
13. 高橋幸利、グルタミン酸受容体に対する免疫反応の関与する脳炎・てんかん、第39回東京てんかんフォーラム、2013年11月12日、東京。
14. 高橋幸利、ビデオ講習：NMDAR 抗体脳炎、第25回日本神経免疫学会学術集会、2013年11月27-29日、下関。
15. 平本恵子、山中正美、六車一樹、西野繁樹、山田那々恵、高野真紀、藤本純子、高橋幸利、田中恒夫、くも膜下出血および二次性正常圧水頭症治療後に発症したラスマッセン脳炎の一例、第75回日本脳神経外科学会中国四国支部会、2013年4月6-7日、下関。
16. 高橋幸利、植田佑樹、保立麻美子、山口解冬、那須裕郷、高山留美子、大谷英之、池田浩子、今井克美、重松秀夫、NMDAR 抗体陽性非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の早期診断：先行症状の検討、第116回日本小児科学会学術集会、2013年4月19-21日、広島。
17. 植田佑樹、高橋幸利、保立麻美子、山口解冬、那須裕郷、高山留美子、大谷英之、池田浩子、今井克美、重松秀夫、ステロイドパルス療法が奏功した、傍感染性基底核脳炎の一例、第116回日本小児科学会学術集会、2013年4月19-21日、広島。
18. 柴田晶美、増田俊樹、森麻美、吉岡誠一郎、高橋幸利、サイトメガロウイルス (CMV) 感染を契機に発症した抗グルタミン酸受容体 $\delta 2$ および $\epsilon 2$ 抗体陽性の急性小脳失調症の1例、第116回日本小児科学会学術集会、2013年4月19-21日、広島。
19. 辻健史、谷口顕信、渡邊由香利、松沢麻衣子、林誠司、加藤徹、近藤勝、長井典子、早川文雄、高橋幸利、抗グルタミン酸受容体抗体が陽性の慢性小脳炎の1例、第116回日本小児科学会学術集会、2013年4月19-21日、広島。
20. 寺師英子、二宮崇仁、芳野三和、井浦広貴、岡本友樹、城尾正彦、高橋保彦、高橋幸利、Guillain-Barre 症候群を契機に発症した辺縁系脳炎の一例、第116回日本小児科学会学術集会、2013年4月19-21日、広島。
21. 三月田葉子、中村雅之、高取由紀子、鮫島稔弥、中山龍次郎、坂口夏海、鮫島三恵子、倉野裕、春日井基文、川池陽一、渡邊修、高嶋博、堂地 勉、高橋幸利、田中恵子、佐野輝、精神症状が前景に立った疑診例を含む自己抗体介在性辺縁系脳炎6症例、第109回日本精神神経学会、2013年5月23-25日、福岡。
22. 美根 潤、横山桃子、南 憲明、堀江昭好、岸 和子、山口清次、高橋幸利、島根大学小児科で経験した小児非ヘルペス性辺縁系脳炎3例の臨床的特徴、第55回日本小児神経学会、2013年5月30-6月1日、大分。
23. 榊原崇文、大塚敬太、河野安宣、高橋幸利、田中恵子、嶋緑倫、Levetiracetam の併用が有効であった抗 NMDAR 抗体陽性難治頻回部分発作重積型急性脳炎(AERPS)の1例、第55回日本小児神経学会、2013年5月30-6月1日、大分。
24. 宮一志、原井朋美、宮脇利男、高橋幸利、森寿、培養細胞を用いた NMDA 型グルタミン酸受容体に対する自己抗体測定の検討、第55回日本小児神経学会、2013年5月30-6月1日、大分。
25. 井原由紀子、友納優子、藤田貴子、井手口博、井上貴仁、安元佐和、高橋幸利、廣瀬伸一、タクロリムスが有効だった抗 GluR 抗体陽性の非ヘルペス性急性辺縁系脳炎反復症例、第55回日本小児神経学会、2013年5月30-6月1日、大分。
26. 西里ちづる、高橋幸利、ステロイドパルス治療により脱力発作が消失したミオクローニー失てんかんの一例、第55回日本小児神経学会、2013年5月30-6月1日、大分。
27. 藤田貴子、井原由紀子、二之宮信也、友納優子、井手口博、井上貴仁、高橋幸利、廣瀬伸一、安元佐和、当院で経験した脳炎・脳症における抗グルタミン酸レセプター抗体の検討、第55回日本小児神経学会、2013年5月30-6月1日、大分。
28. 宮内彰彦、山形崇倫、中山佐与、門田行史、森雅人、福田冬季子、杉江秀夫、高橋幸利、桃井真里子、シクロホスファミド、リツキシマブ併用療法が有効であった抗 NMDA 受容体脳炎小児例、第55回日本小児神経学会、2013年5月30-6月1日、大分。

29. 谷口祐子、山形崇倫、森 雅人、門田行史、池田尚広、宮内彰彦、高橋幸利、桃井真里子、抗 NMDA 受容体脳炎 7 例の臨床的検討、第 55 回日本小児神経学会、2013 年 5 月 30-6 月 1 日、大分。
30. 中西 俊人、菅 智宏、池田 徳典、田山 親吾、山下 賢、山下 太郎、前田 寧、高橋 幸利、田中 恵子、片渕 秀隆、安東 由喜雄、抗 NMDA 受容体脳炎症例と非脳炎症例の卵巣奇形腫とでは、MHC class I の発現状況が異なる、第 54 回日本神経学会学術大会、2013 年 5 月 30-6 月 1 日、東京。
31. 藤田浩司、松井尚子、高橋幸利、岩崎靖、吉田眞理、湯浅龍彦、和泉唯信、梶龍兒、孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病における髄液 IL-17 上昇、第 54 回日本神経学会学術大会、2013 年 5 月 30-6 月 1 日、東京。
32. 河村吉紀、井平 勝、高橋幸利、松田一己、吉川哲史、内側側頭葉てんかんにおける HHV-6B 関与の検討、第 28 回ヘルペスウイルス研究会 2013 年 5 月 30-6 月 1 日、淡路。
33. 並木薫、山田隆司、中武大志、徳永拓也、宇城敏秀、松田裕、河野次郎、高橋幸利、宇田立憲、橋口浩志、抗 NMDA 受容体抗体脳炎と診断した若年女性の一例、第 69 回宮崎県精神科医会懇話会、2013 年 6 月 1 日、宮崎。
34. 池田智香子、横田修、森本展年、本田肇、流王雄太、大島悦子、岸本由紀、長尾茂人、高木学、寺田整司、山下徹、渡辺修、高橋幸利、阿部康二、内富庸介、記憶障害と癲癇で発症した抗 VGKC 抗体陽性辺縁系脳炎の一例、第 28 回日本老年精神医学会、2013 年 6 月 4-6 日、大阪。
35. 竹田津原野、坂倉真実、坂田宏、高橋幸利、観察者により変化する歩行障害、行動異常から転換性障害と診断されていた、非ヘルペス性辺縁系脳炎の 6 歳男児例、日本小児救急医学会学術集会、2013 年 6 月 14 日～15 日、沖縄。
36. 池田尚広、門田行史、英雅世、宮内彰彦、森雅人、杉江秀夫、高橋幸利、渡辺英寿、山形崇倫、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎後に脱力発作を来した 1 例、第 7 回日本てんかん学会関東甲信越地方会、2013 年 6 月 15 日、東京。
37. 山岡祐衣、村上智美、奥村良法、渡邊誠司、愛波秀男、高橋幸利、小脳失調以外の所見が乏しく診断に苦慮した、オブクローヌス・ミオクローヌス症候群の 1 例、第 59 回静岡小児神経研究会、2013 年 6 月 22 日、浜松。
38. 松島一士、高橋幸利、ADEM 類似の MRI 像を呈した抗 NMDA 受容体抗体陽性辺縁系脳炎の 1 例、日本神経学会近畿地方会、2013 年 6 月 22 日、奈良。
39. 西口亮、藤本武士、野中俊章、福田安雄、江口勝美、高橋幸利、両耳介軟骨炎に抗グルタミン酸受容体抗体陽性の非ヘルペス性急性辺縁系脳炎を合併した一例、日本神経学会九州地方会、2013 年 6 月 29 日、佐賀。
40. 中嶋安曜、森田ゆかり、大崎康史、奥谷文乃、高橋幸利、嗅覚検査で異常を呈した抗 GluR 陽性の再発性非ヘルペス性辺縁系脳炎の一例、日本神経学会中国・四国地方会、2013 年 6 月 29 日、松山。
- ~~41. 中嶋幸浩、柳澤嘉伸、前林憲誠、湖海正尋、松永寿大、笠間周平、芳川浩男、橋本脳症と診断された一例、近畿精神学会、2013 年 7 月 27 日、大阪。~~
41. 福村忍、高山留美子、渡邊年秀、皆川公夫、高橋幸利、てんかんと鑑別を要した軽症自己免疫介在性脳炎の一男児例、日本てんかん学会北海道地方会 2013 年 9 月 7 日、札幌。
42. 矢野珠巨、沢石由記夫、久保田弘樹、高橋勉、高橋幸利、タクロリムス治療中の Rasmussen 脳炎の女兒、第 47 回日本てんかん学会、2013 年 10 月 11-12 日、北九州。
43. 松浦隆樹、浜野晋一郎、菊池健二郎、田中学、南谷幹之、高橋幸利、井田博幸、小脳失調と同様に自己免疫学的機序が発症に関与したと考えられたミオクローニー失立発作を持つてんかんの 1 例、2013 年 10 月 11-12 日、北九州。
44. 井上裕文、梶本まどか、松重武志、百中宏、片野晴隆、高橋幸利、長谷川俊史、抗 GluR 抗体陽性非ヘルペス性急性辺縁系脳炎におけるサイトカインの経時的変化、第 18 回日本神経感染症学会、2013 年 10 月 11-12 日、宮崎。
45. 河村吉紀、三浦浩樹、井平 勝、高橋幸利、松田一己、吉川哲史、内側側頭葉てんかん発症における HHV-6B の役割、第 18 回日本神経感染症学会、2013 年 10 月 11-12 日、宮崎。
46. 佐々木倫子、佐川洋平、石川勇仁、筒井幸、神林崇、清水徹男、高橋幸利、多彩な身体症状を呈し治療に難渋した抗 GluR 抗体陽性の辺縁系脳炎の一例、第 67 回東北精神神経学会、2013 年 10 月 13 日、仙台。
47. 西村聡、松村雄、高田数馬、里見瑠璃、宮本智史、寺内眞理子、榎本啓典、高橋幸利、菅原祐之、太田正康、治療に苦慮している分類不能型の急性脳炎の 1 例、第 104 回茨城小児科学会、2013 年 11 月 10 日、日立。
48. 北原望、金光将史、石井とも、山口禎夫、杉森光子、高橋幸行、石井徹、劇的な経過をたどった急性辺縁系脳炎の 2 症例、日本小児科学会栃木県地方会、2013 年 11 月 17 日。
49. 高橋幸利、平松宏実、高尾恵美子、笠井理沙、西村成子、最上友紀子、美根潤、今井克美、小出泰道、松田一己、井上有史、赤坂紀幸、小西高志、今村淳、Rasmussen 症候群における免疫調節遺伝子のゲノム解析：T-bet (TBX21)、日本人類遺伝学会 第 58 回大会、2013 年 11 月 20-23 日、仙台。
50. 遠藤仁、山形宗久、桂永行、小泉文人、大沼禎史、酒井明夫、高橋幸利、田中恵子、神林崇、ステロイドパルス療法にて寛解後

- に再発した腫瘍非合併抗 NMDA 受容体抗体脳炎の一例、第 26 回日本総合病院精神医学会総会、2013 年 11 月 29-30 日、京都。
52. ~~福村忍、高山留美子、渡邊年秀、皆川公夫、高橋幸利、てんかん~~と鑑別を要した軽症自己免疫介在性脳炎の一例、第 12 回日本てんかん学会北海道地方会、2013 年 9 月 7 日、札幌。
51. 高橋幸利、西村成子、高尾恵美子、笠井理沙、平松宏実、井上有史、非傍腫瘍性抗 NMDAR 脳炎の病態解明：抗体 IgG サブクラスの検討、第 25 回日本神経免疫学会学術集会、2013 年 11 月 27 日-29 日、下関。
52. 藤田浩司、湯浅龍彦、高橋幸利、田中恵子、渡邊修、松井尚子、和泉唯信、梶龍兒、抗神経抗体陽性の Creutzfeldt-Jakob 病と免疫関連脳炎の鑑別、第 25 回日本神経免疫学会学術集会、2013 年 11 月 27 日-29 日、下関。
53. 中野仁、皆川栄子、木下真幸子、高橋幸利、小西哲郎、再発性の脳幹・小脳炎を呈し抗 GA1 抗体および GluR 抗体が陽性であった一例、第 25 回日本神経免疫学会学術集会、2013 年 11 月 27 日-29 日、下関。
54. 早田有希、濱田健介、杉本泉、櫻井靖久、萬年徹、高橋幸利、失語で発症し、前頭葉穹隆部に広汎な血流低下を認めた抗グルタミン酸受容体抗体陽性非ヘルペス性急性脳炎、第 207 回日本神経学会関東・甲信越地方会、2013 年 11 月 30 日、東京。
55. 加藤雅之、周藤豊、福間一樹、山脇美香、中安弘幸、高橋幸利、平温療法が有効であった抗 NMDA 型 GluR 抗体陽性脳炎の 1 例、第 95 回日本神経学会中国・四国地方会、2013 年 11 月 30 日、米子。
56. 日比新、丸浜伸一朗、山田真弓、濱谷美緒、江原祥子、木下智晴、猪野正志、高橋幸利、髄液 ADA 高値を示す無菌性髄膜炎が先行した卵巣奇形腫に伴うグルタミン酸受容体抗体陽性辺縁系脳炎の一例、第 99 回日本神経学会近畿地方会、2013 年 11 月 30 日、京都。
57. 名和 智裕、末岡 秀文、三木 芳織、國崎 純、加藤 辰輔、寺田 光次郎、大門 祐介、我妻 嘉孝、小原 敏生、二階堂 弘輝、高橋幸利、急性辺縁系脳炎の 1 例、北海道小児科地方会、2013 年 12 月 2 日、札幌。
58. 久保田 真理、高橋 昭良、富本 亜由美、近藤 梨恵子、谷口 多嘉子、七條 光市、渡邊 力、中津 忠則、高橋 幸利、EB ウイルス初感染で伝染性単核球症症状なく辺縁系脳炎を呈した一例、日本小児科学会徳島地方会、2013 年 12 月 15 日、徳島。
59. 寺田 真、中馬越 清隆、高橋 幸利、玉岡 晃、持続する頭痛、悪心を呈し、抗グルタミン酸受容体抗体を伴う辺縁系脳炎の 45 歳女性例、第 603 回日本内科学会関東地方会、2014 年 2 月 8 日、東京。
60. 許全利、西田圭一郎、北浦祐一、三井浩、嶽北佳輝、片上哲也、加藤正樹、高瀬勝教、高橋幸利、木下利彦、高齢男性に発症した抗 NMDA 受容体脳炎の診断、治療に苦慮した一例、第 114 回近畿精神神経学会、2014 年 2 月 15 日、神戸。
61. 五味優子、上田薫、金井友哉、堀内洋志、中野真範、鳥巢勇一、森田昌代、高橋幸利、非腫瘍合併抗 NMDA 受容体脳炎の 48 歳男性例、日本内科学会東海地方会、2014 年 2 月 23 日、名古屋。
62. 橋口俊太、川本裕子、城村裕司、岡田雅仁、田中恵子、高橋幸利、卵巣奇形腫を併発した抗 NMDAR 抗体陰性、抗 GluR 抗体陽性、第 208 回日本神経学会関東地方会、2014 年 3 月 1 日、東京。
63. 西田拓司、高橋幸利、てんかんでみられる精神症状のグルタミン酸受容体自己免疫学的機序に関する研究、てんかん治療振興財団研究発表会、2014 年 3 月 7 日、千里。
64. 金子知香子、Noshalena Shakespear、土屋真理夫、久保仁、山本悌司、片山宗一、高橋幸利、GluR2 抗体陽性脳炎 5 例の臨床像と抗体量の検討、日本神経内科学会東北地方会、2014 年 3 月 8 日、仙台。
65. 永田恵蔵、仲地耕、神里尚美、高橋幸利、抗 NMDA 型グルタミン 82 受容体抗体陽性小脳炎の二例、日本神経内科学会九州地方会、2014 年 3 月 8 日、福岡。

3. 書籍の刊行
該当なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

平成 25 年 10 月 9 日、NMDAR 抗体 IgG サブクラス測定法の開発、発明者：高橋幸利、西村成子⇒特願 2013-211813、出願：財団法人ヒューマンサイエンス振興財団。

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

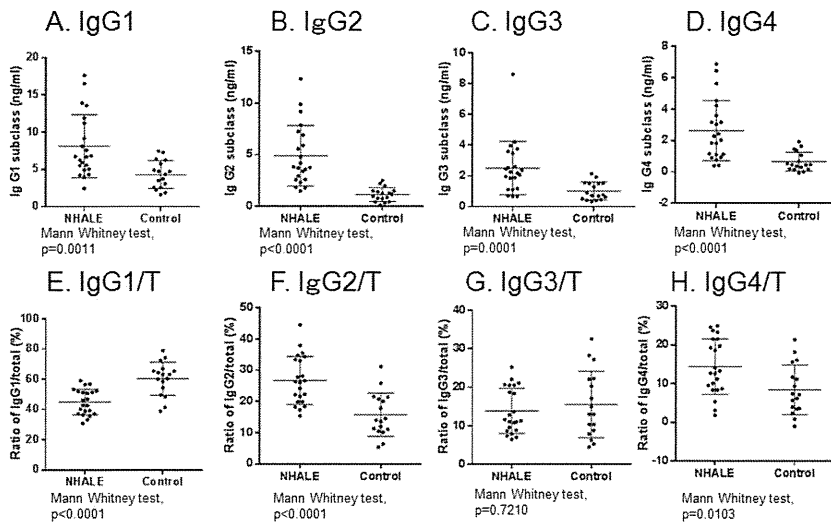


図1. 非傍腫瘍性NHALE症例の髄液GluN2B-NT2抗体IgG サブクラス値と比率
 図の中のバーは平均±SEを示す。A-DはGluN2B-NT2抗体IgG subclass 定量値、E-HはGluN2B-NT2抗体IgG subclass の全体に占める比率を示す。NHALE, nonherpetic acute limbic encephalitis; control, disease control.

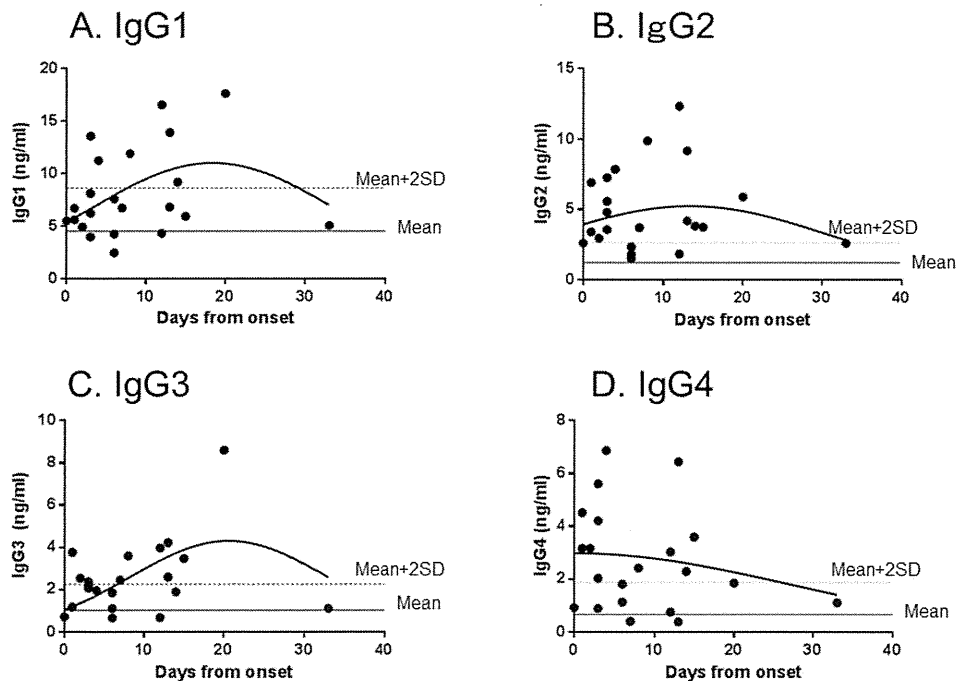


図2. 非傍腫瘍性NHALE症例の臨床経過と髄液GluN2B-NT2抗体IgGサブクラス値
 平均とSDは疾病対照のものを示す。

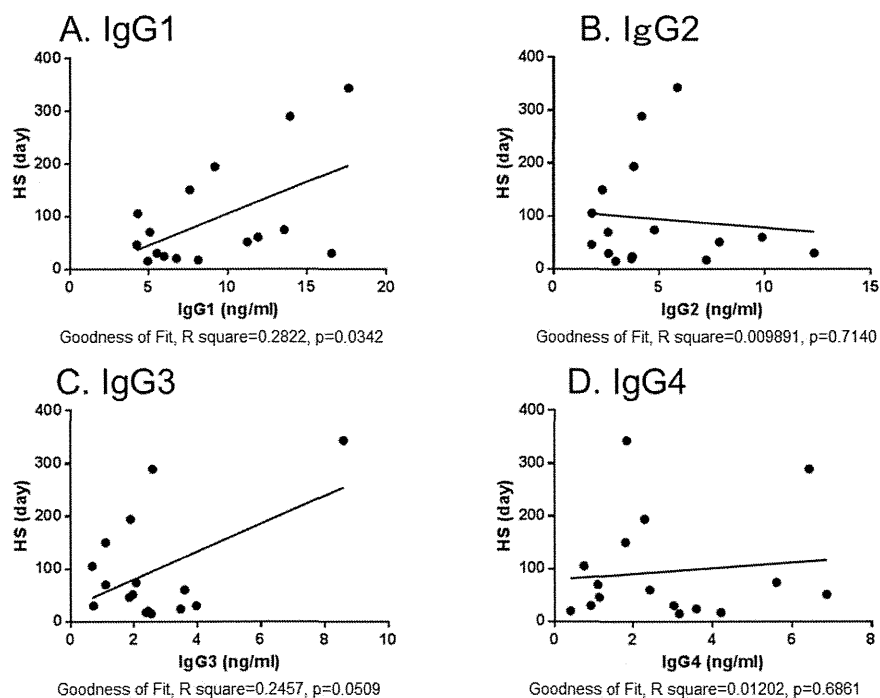


図3. 髄液GluN2B-NT2抗体IgGサブクラス定量値と急性期入院日数

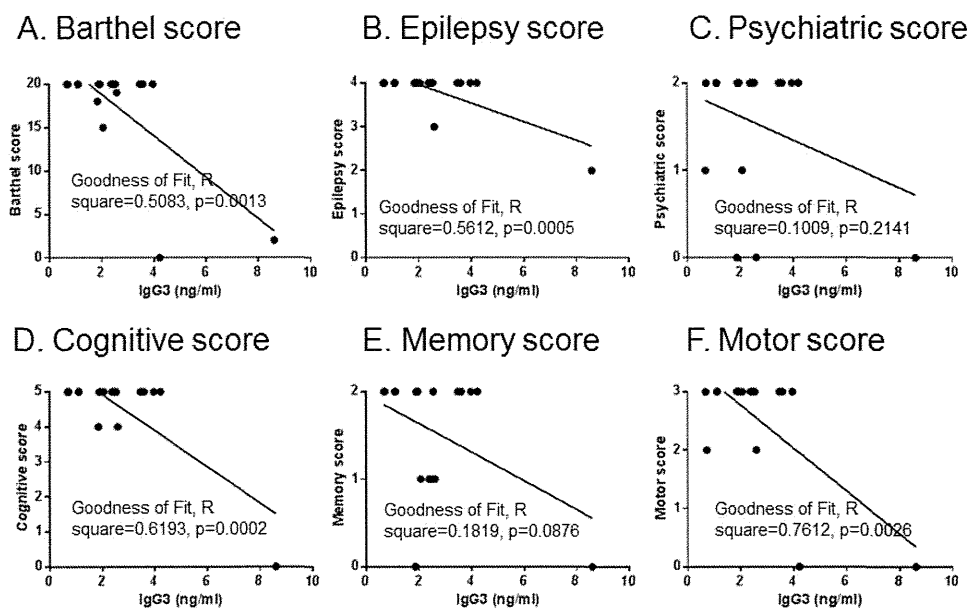


図4. 髄液GluN2B-NT2抗体IgGサブクラス定量値と予後

抗NMDAR複合体抗体の測定とGluR基礎研究

分担研究者 森 寿¹

富山大学大学院医学薬学研究部分子神経科学講座 教授

研究要旨

変異型NMDA受容体安定発現細胞を用いて、急性脳炎・脳症患者血清中に存在する抗NMDA受容体自己抗体の定量解析を実施した。更に、より簡便で定量的な自己抗体スクリーニング系の開発を目指し、浮遊性培養細胞での変異型NMDA受容体、デルタ型グルタミン酸受容体の発現を試みた。

研究協力者：宮 一志²、田村 賢太郎³、（1 富山大学大学院医学薬学研究部分子神経科学講座、2 富山大学大学院医学薬学研究部小児科学講座・助教、3 富山大学大学院医学薬学研究部小児科学講座・医員）

A. 研究目的

急性辺縁系脳炎の病態に関わると考えられる抗NMDA受容体（NMDAR）自己抗体を、既に確立した培養細胞アッセイ系を用いて定量解析する。また、病態機構解明のために、NMDARならびにデルタ型グルタミン酸受容体（GluR）発現浮遊培養細胞を用いたスクリーニング系を確立して、より簡便な抗体測定系を構築することを目的に研究を行った。

B. 研究方法

既に報告した、変異型NMDAR（GluR ϵ 2N/R-DsRed と GluR ζ 1N/R-EGFP）を安定的に発現するHEK293細胞株を用いた免疫細胞化学法ならびにOn-cell Western法にて、本邦の症例、大分大学と共同したアジア地域の原因不明脳炎患者の血清と脳脊髄液中の抗NMDAR抗体の定量的解析、さらに、イスラエル、ヘブライ大学との共同研究で、NMDAR機能低下が示唆される統合失調症患者の血清を用いた抗NMDAR抗体の計測を実施した。また、浮遊

系293F細胞にNMDARならびにデルタ型GluRの遺伝子発現ベクターを導入して、細胞株樹立を試みた。

（倫理面への配慮）

本研究には遺伝子組換え実験が含まれるので、本学の組換えDNA実験安全委員会に研究申請を行い、第二種使用等拡散防止措置の確認を受けて構築した発現ベクターを用いて研究を実施した。

また、使用した患者血清は、本学倫理委員会ならびに、国立静岡てんかん・神経医療センター等における倫理委員会で承認を受けたものを使用した。

C. 研究結果

培養細胞株を用いた自己抗体測定系で、本邦のいくつかの症例で抗NMDAR自己抗体を検出した。また、アジア地域の原因不明脳炎の多数サンプル解析では、抗NMDAR自己抗体の検出頻度ならびに抗体価が非常に低い事が明らかとなった。イスラエルの統合失調症患者では、1名で抗NMDAR抗体を検出した。浮遊性293F細胞株を用いた安定発現株の作製では、デルタ型GluRの安定発現細胞株を得た。

D. 考察

アジア地域での原因不明脳炎では、抗NMDAR自己抗体がほとんど検出されなかったことから、今後は、患者の臨床情報を十分に吟味する必要が示唆された。一方、統合失調症の一部には抗NMDAR抗体が関与する可能性が示された。この抗体の作用を明らかにすることで、脳炎と統合失調症で観察される精神症状機構の理解につながる可能性がある。また、デルタ型GluRの安定発現細胞株を用いて自己抗体を計測し、抗体の作用機構をあきらかにすることで、小脳が関わる運動障害の病態過程の診断と発症機構の解明に資すると考えられる。

E. 結論

培養細胞による自己抗体定量測定系は、ヘルペス性急性辺縁系脳炎の病態診断さらには、一部の統合失調症の発症機構の解明に資する。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Mori D, Ranawaka U, Yamada K, Rajindrajith S, Miya K, Perera HK, Matsumoto T, Dassanayake M, Mitui MT, Mori H, Nishizono A, Söderlund-Venermo M, Ahmed K. Human bocavirus in patients with encephalitis, Sri Lanka, 2009-2010. *Emerg Infect Dis.* 2013 Nov;19(11):1859-62.
- Horio M, Ishima T, Fujita Y, Inoue R, Mori H, Hashimoto K. Decreased levels of free D-aspartic acid in the forebrain of serine racemase (Srr) knock-out mice. *Neurochem Int.* 2013 May;62(6):843-7.
- Horio M, Mori H, Hashimoto K. Is D-cycloserine a prodrug for D-serine in the brain? *Biol Psychiatry.* 2013 Jun 15;73(12):e33-4.
- Hata Y, Mori H, Tanaka A, Fujita Y, Shimomura T, Tabata T, Kinoshita K, Yamaguchi Y, Ichida F, Kominato Y, Ikeda N, Nishida, N. Identification and characterization of a novel genetic mutation with prolonged QT syndrome in an unexplained postoperative death. *Int. J. Legal Med.* 128: 105-115, 2014.
- Inoue, R., Yoshihisa, Y., Tojo, Y., Okamura, C., Yoshida, Y., Kishimoto, J., Luan, X., Watanabe, M., Mizuguchi, M., Nabeshima, Y., Hamase, K., Matsunaga, K., Shimizu, T.,

Mori, H. Localization of serine racemase and its role in the skin. *Journal of Investigative Dermatology* In press.

- Miya, K., Takahashi, Y., Mori, H. Anti-NMDAR autoimmune encephalitis. *Brain & Development. Review.* in press.

2. 学会発表

- Mori D, Ranawaka U, Yamada K, Rajindrajith S, Miya K, Matsumoto T, Mitui MT, Mori H, Nishizono A, Söderlund-Venermo M, Ahmed K. Bocavirus encephalitis in Sri Lankan children and adults: The 28th International Congress of Chemotherapy and Infection; 2013 Jun 5-8, Yokohama
- 宮一志, 田中朋美, 宮脇利男, 高橋幸利, 森寿. 培養細胞を用いた NMDA 型グルタミン酸受容体に対する自己抗体測定 の検討; 第 55 回日本小児神経学会学術集會; 2013 May 31; 大分.
- 田端彩子, 森寿, 井上蘭. セリンラセマーゼノックアウトマウスでの炎症性疼痛感受性の上昇; *Neuro2013*; 2013 Jun 21; 京都
- 堀尾茉央, 石間環, 藤田有子, 井上蘭, 森寿, 橋本謙二. セリンラセマーゼ遺伝子欠損マウス脳における D-アスパラギン酸濃度の低下; 第9回D-アミノ酸研究会学術講演会; 2013 Sep 5; 大阪.
- 井上蘭, 吉久陽子, 東條洋介, 岡村智恵子, 吉田雄三, 岸本治朗, Luan Xinghua, 渡辺雅彦, 水口峰之, 鍋島裕子, 浜瀬健司, 松永憲治, 清水忠道, 森寿. 皮膚におけるセリンラセマーゼの発現および機能解析; 第9回D-アミノ酸研究会学術講演会; 2013 Sep 5; 大阪.

3. 書籍の刊行

- 井上蘭, 森寿. *Clinical Neuroscience.* Vol.31; 中外医学社; 2013. 海馬における D-セリンの役割: p1409-10.

H. 知的財産権の出願・登録状況

- 特許取得、出願
なし
- 実用新案登録
なし
- その他
なし

Ⅲ 研究成果の刊行に関する一覧表

厚生労働科学研究費補助金研究報告書

別紙4

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
高橋幸利 山口解冬	I 章 疾患概念と診断基準、Rasmussen症候群	編集： 大槻泰介 他	稀少難治性てんかん診療マニュアル	診断と治療社	東京	2013	54-56
高橋幸利 保立麻美子	II 章 診断マニュアル、免疫介在性てんかん診断マニュアル	編集： 大槻泰介 他	稀少難治性てんかん診療マニュアル	診断と治療社	東京	2013	126-131
高橋幸利 植田佑樹	III 章 治療マニュアル、その他の内科的治療マニュアル	編集： 大槻泰介 他	稀少難治性てんかん診療マニュアル	診断と治療社	東京	2013	146-150
西田拓司 荒木剛	てんかん	監修： 藤永保	最新心理学事典	平凡社	東京	2013	543-544
西田拓司	脳波検査	監修： 大熊輝雄	現代臨床精神医学改訂第12版	金原出版	東京	2013	136-142
西田拓司	てんかん	監修： 大熊輝雄	現代臨床精神医学改訂第12版	金原出版	東京	2013	214-239
西田拓司 笠井清登 訳	うつ病および不安障害の薬物治療	監訳： 高折修二 橋本敬太郎 赤池昭、 石井邦雄	グッドマン・ギルマン薬理書：薬物治療の基礎と臨床 第12版	廣川書店	東京	2013	495-517
高橋幸利	脳炎によるてんかん重積	編集： 日本てんかん学会	てんかん専門医ガイドブック	診断と治療社	東京	2013	印刷中
高橋幸利	その他の急性病態	編集： 日本てんかん学会	てんかん専門医ガイドブック	診断と治療社	東京	2013	印刷中
高橋幸利 東本和紀 吉富晋作 渡辺陽和 山口解冬	てんかん	編集： 山崎麻美 坂本博昭	小児脳神経外科学（改訂2版）	金芳堂	京都	2013	印刷中