

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））

分担研究報告書

先天性 GPI 欠損症の疾患概念の確立と診断基準の制定：
発達障害・てんかんを主症状とする新しい疾患 に関する研究

先天性 GPI 欠損症のスクリーニング状況

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・神経医療センター副院長

研究要旨

先天性 GPI (Glycosylphosphatidylinositol) 欠損症の効率的なスクリーニング、診断システムを確立するために、研究対象患者選択基準を作成し、その基準に合わせて集積した症例を GPI アンカー合成遺伝子解析、末梢血 GPI アンカー蛋白発現 FACS 解析を行い、診断を行った。1 例の先天性 GPI 欠損症と、正常遺伝子と変異遺伝子をヘテロで有すると思われる 6 症例を見出した。診断プロセスの迅速性のさらなる改良が望まれる。

A．研究目的

GPI (Glycosylphosphatidylinositol) アンカーは 150 種以上の蛋白質を細胞膜に繋ぐ糖脂質で、その生合成と修飾に 27 個の遺伝子が必要である。GPI アンカー型蛋白質(GPI-AP)の細胞膜上の発現が低下すると、精神発達遅滞、てんかん、緊張異常、不随意運動、四肢の奇形、血栓症など広範な臨床症状が出現することが分かってきて、先天性 GPI 欠損症として認知されるようになった。

先天性 GPI 欠損症の中には重度の発達遅滞・難治てんかんを呈する症例が多く含まれるが、ビタミン B6、ビタミン B1、活性化葉酸(ホリナート) 補充療法の有効性が推測されている疾患もあり、早期診断治療による予後改善が期待されている。

現在、先天性 GPI 欠損症のマーカーとなる血清 GPI-AP としては、唯一アルカリホスファターゼ (ALP) が知られているが、先天性 GPI 欠損症全例で ALP が上昇する訳ではなく、小児期では対照でも比較的高値のため、特異度が悪い。我々は、先天性 GPI 欠損症の臨床特徴、一般検査の特徴を明らかにし、効率的なスクリーニング、診断システムを確立するために、積極的に症例集積・診断を行

った。

B．研究方法

先天性 GPI 欠損症の文献報告例の臨床特徴を参考に、研究対象患者選択基準(図 1)を作成し、その基準に合わせて集積した症例の、GPI アンカー合成遺伝子解析、末梢血 GPI-AP 発現 FACS 解析を行い、診断を試みた。周産期異常・染色体異常・既知の遺伝子異常が原因と推定される症例は除外し、てんかんと精神運動発達遅滞を必須症状とし、顔貌異常、指の奇形、高 ALP 血症などを参考所見とした。末梢血 GPI-AP 発現 FACS 解析は、顆粒球、リンパ球、単球などの末梢血の CD59、DAF、CD16 などの発現を解析し、同時測定対照と比較して評価した。

(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、「てんかん・高アルカリフォスファターゼ血症・精神運動発達遅滞等を呈する患者における GPI アンカー型蛋白質の生合成および修飾に関わる遺伝子

の変異の検索」研究の承認を得た。

C. 研究結果

研究対象患者選択基準に合致し、文章により同意を得られた30例について、GPI アンカー合成遺伝子シーケンス、末梢血 GPI-AP 発現 FACS 解析を行った。30例中7例に GPI アンカー合成遺伝子の変異を認め、1例は PIGO 遺伝子の compound hetero mutation があり先天性 GPI 欠損症と診断した (Kuki et al., *Neurol*, 2013)。6例はその後、末梢血 GPI-AP 発現 FACS 解析を行い、同時測定対照と同程度の GPI-AP 発現を確認した。

D. 考察

我々は、先天性 GPI 欠損症の文献報告例の臨床特徴を参考に、研究対象患者選択基準(図1)を作成し、その基準に合わせて集積した症例で説明同意を得た後、GPI アンカー合成遺伝子の targeted sequencing を行った。変異が見つかった症例で末梢血 GPI-AP 発現 FACS 解析を行い、診断確定する方法で、1例の先天性 GPI 欠損症と、6例の正常遺伝子と変異遺伝子をヘテロで有すると思われる症例を見出した。

ゲノム遺伝子の送付は比較的簡便で、スクリーニングの検体としては集めやすい。しかし、30例中6例に GPI アンカー合成遺伝子の targeted sequencing でヘテロの保因者を見出したことから、保因者の頻度はかなり高いと思われ、効率よくスクリーニングし、迅速に診断して、早期治療に導くためには、さらなる工夫が必要かもしれない。エクソーム解析された症例の GPI-AP 合成遺伝子のデータ解析から複数の症例が遺伝子診断され、末梢血 GPI-AP 発現 FACS 解析を行い、診断確定されている。遺伝子診断までの時間はエクソーム解析の方が早いと思われる。今後は、GPI-AP の血清中での測定などを用いて、病院レベルでスクリーニングができないか？検討していきたい。

E. 結論

先天性 GPI 欠損症のスクリーニング、診断過程

として、GPI アンカー合成遺伝子の targeted sequencing を行い、変異が見つかった症例で末梢血 GPI-AP 発現 FACS 解析を行う方法を検討した。診断までの迅速性を改良する必要がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yoshiaki Yamamoto, Yukitoshi Takahashi, et al., Interaction between sulthiame and clobazam: Sulthiame inhibits the metabolism of clobazam, possibly via an action on CYP2C19, *Epilepsy & Behavior*, 2014; 34: 124-126.
2. Armangue T, Takahashi Y, et al., A novel treatment-responsive encephalitis with frequent opsoclonus and teratoma. *Ann Neurol*. 2014; 75(3): 435-41. doi: 10.1002/ana.23917.
3. Kimura N, Takahashi Y. et al., Brain perfusion SPECT in limbic encephalitis associated with autoantibody against the glutamate receptor epsilon 2. *Clin Neurol Neurosurg*. 2014; 118: 44-48.
4. Yamaguchi Y, Takahashi Y, et al., Multifocal Encephalopathy and Autoimmune-mediated Limbic Encephalitis Following Tocilizumab Therapy. *Intern Med*. 2014; 53(8): 879-882.
5. Mayumi Ueta, Yukitoshi Takahashi, et al., Independent strong association of HLA-A*02:06 and HLA-B*44:03 with cold medicine-related Stevens-Johnson syndrome with severe mucosal involvement, *Scientific Reports*, 2014 Apr 30;4: 4862. doi: 10.1038/srep04862.
6. Koji Fujita, Yukitoshi Takahashi, et al., Neuronal Antibodies in Creutzfeldt-Jakob Disease, *JAMA Neurology*, 2014; 71(4): 514. doi:10.1001/jamaneurol.2014.27.
7. 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*, 2014; 36: 406-409.
8. Wen-Hung Chung, Yukitoshi Takahashi, et al., Genetic Variants Associated With Phenytoin-Related Severe Cutaneous Adverse Reactions, *JAMA*. 2014; 312(5): 525-534. doi:10.1001/jama.2014.7859.
9. Rumiko Takayama, Yukitoshi Takahashi, et al., Long-term course of Dravet syndrome: a study from an epilepsy center in Japan, *Epilepsia*, 2014; 55 (6): 942-943.
10. Kengo Moriyama, Yukitoshi Takahashi, et al., Another case of respiratory syncytial virus-related limbic encephalitis, *Neuroradiology* 2014; 56 (5): 435-436. DOI 10.1007/s00234-014-1350-2.

11. Kazuyuki Inoue, Yukitoshi Takahashi, et al., 4217C>A polymorphism in carbamoyl-phosphate synthase 1 gene may not associate with hyperammonemia development during valproic acid-based therapy, *Epilepsy Research*, 2014; 108(6): 1046-1051.
12. Sakakibara E, Takahashi Y, et al., Chronic periodic lateralised epileptic discharges and anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibodies. *Epileptic Disord. Epileptic Disord.* 2014; 16(2): 218-222. doi: 10.1684/epd.2014.0655
13. Yoshiaki Yamamoto, Yukitoshi Takahashi, et al., Impact of cytochrome P450 inducers with or without inhibitors on the serum clobazam level in patients with antiepileptic polypharmacy, *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2014; 70 (10): 1203-1210.
14. Takeshi Kondo, Yukitoshi Takahashi, et al., Limbic encephalitis-associated relapsing polychondritis responded to infliximab and maintained its condition without recurrence after discontinuation -a case report and review of the literature, *Nagoya journal*, 2014; 76(3-4): 361-368.
15. Nobusuke Kimura, Yukitoshi Takahashi, et al., Developmental outcome after surgery in focal cortical dysplasia patients with early-onset epilepsy, *Epilepsy Research*, 2014; 108(10): 1845-1852.
16. Hayata Y, Takahashi Y. et al., Anti-glutamate epsilon 2 receptor antibody positive and anti-NMDA receptor antibody negative lobar encephalitis presenting as global aphasia and swallowing apraxia. *Case Rep Neurol*, 2014; 6: 291-296.
17. Kazushi Miya, Yukitoshi Takahashi, Hisashi Mori, Anti-NMDAR autoimmune encephalitis, *Brain & Development*, 2014; 36(8): 645-652.
18. Hiroyuki Fujita, Y. Takahashi, et al., The serum level of HMGB1 (high mobility group box 1 protein) is preferentially high in drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, *British Journal of Dermatology*, 2014 Dec;171(6):1585-1588. doi: 10.1111/bjd.13162. Epub 2014 Oct 27.
19. 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, 2013 Sep 23. doi:p11: S0033-3182(13)00136-9. 10.1016/j.psym..
20. Yoshiaki Yamamoto, Yukitoshi Takahashi, et al., Individualized phenytoin therapy for pediatric Japanese epilepsy patients based on CYP2C9 and CYP2C19 genotypes, *Therapeutic Drug Monitoring*, in press.
21. Takahiro Furukawa, Yukitoshi Takahashi, et al., Increased proinflammatory cytokines in sera of patients with multifocal motor neuropathy, *J Neurol Sci.* 2014 Aug 4. pii: S0022-510X(14)00505-X. doi: 10.1016/j.jns.2014.07.059.
22. Hiroshi Sakuma, Yukitoshi Takahashi, et al., Intrathecal overproduction of pro-inflammatory cytokines and chemokines in febrile infection related refractory status epilepticus, *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, in press.
23. Yoshiaki Yamamoto, Yukitoshi Takahashi, et al., Influence of uridine diphosphate glucuronosyltransferase inducers and inhibitors on the plasma lamotrigine concentration in pediatric patients with refractory epilepsy, *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, in press.
24. Masaki Yoshimura, Yukitoshi Takahashi, et al., An analysis of epileptic negative myoclonus by magnetoencephalography, *Epilepsy Research*, in press.
25. Norimichi Higurashi, Yukitoshi Takahashi, et al., Immediate suppression of seizure clusters by corticosteroids in PCDH19 female epilepsy, *Seizure*, in press.
26. Matsumoto R, Takahashi Y, et al., Possible induction of multiple seizure foci due to parietal tumour and anti-NMDAR antibody. *Epileptic Disord.* 2015 Feb 3, in press.
27. Yoshiki Kawamura, Yukitoshi Takahashi, et al., Pathogenic role of human herpesvirus 6B infection in mesial temporal lobe epilepsy, *Journal of infectious disease*, in press.
28. 高橋幸利、東本和紀、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、p、印刷中。
29. 高橋幸利、渡辺陽和、*2脳炎-1総論*、編集：兼本浩祐、他、「臨床てんかん学」、医学書院、p、印刷中。
30. 高橋幸利、大星大観、*2脳炎-2免疫介在性脳炎(小児)*、編集：兼本浩祐、他、「臨床てんかん学」、医学書院、p、印刷中。
31. 高橋幸利、西田拓司、山口解冬、自己免疫性脳炎、編集：辻省次、吉良潤一、*アクチュアル脳・神経疾患の臨床、免疫性神経疾患 病態と治療のすべて*、中山書店、印刷中。
32. 高橋幸利、山口解冬、*難治性てんかんの病態を探る-脳炎後てんかと免疫、脳と発達*、2014; 46: 195-201.
33. 高橋幸利、他、*てんかんー基礎・臨床研究の最新知識-* -10.抗てんかん薬の副作用、*日本臨床*、2014; 72: 908-919.
34. 神里尚美、高橋幸利、他、両手指の麻痺性拘縮を呈した抗 NMDA 型グルタミン酸受容体抗体陽性脳炎の一例、*沖縄県立南部医療センター・こども医療センター雑誌*、2014; 7: 13-17.
35. 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ナ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*、2014; 54: 543-549.
36. 高橋幸利、他、*抗てんかん薬の薬物動態・薬剤相互作用*、*小児内科*、2014; 46: 1238-1241.
37. 横山桃子、高橋幸利、他、水痘に続発して起こった非ヘルペス性辺縁系脳炎の4歳女児例、*小*

- 児科臨床、2014；67(9)：1481-1486.
38. 高橋幸利、他、免疫介在性神経疾患、小児感染免疫、2014；26：403-414.
 39. 関谷芳明、高橋幸利、他、甲状腺クリーゼに抗NMDA受容体脳炎を併発した1例、日本集中治療医学会雑誌、2014；21：659-660.
 40. 許全利、高橋幸利、他、高齢男性に発症した抗NMDA受容体脳炎の症例、老年精神医学雑誌、2014；25(10)：1153-1159.
 41. 真野ちひろ、高橋幸利、他、subclinical seizureが観察された非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の1症例、小児科臨床、2014；67：2153-2158.
 42. 長濱明日香、高橋幸利、他、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の症状を呈した橋本脳症の1小児例、小児科臨床、2014；67(11)：2145-2151.
 43. 高橋幸利、他、小児の慢性進行性持続性部分てんかん・非進行性持続性部分てんかん：Rasmussen症候群を主体に、別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ、2014；31：41-46.
 44. 高橋幸利、他、神経疾患とNMDA型グルタミン酸受容体抗体、日本小児科学会誌、2014；118(12)：1695-1707.
 45. 高橋幸利、他、新しい抗てんかん薬の適応と使い方、小児科診療、2015；78：207-214.
 46. 朱膳寺圭子、高橋幸利、他、前頭葉に病変が及んだ非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の1例、東京女子医科大学雑誌、2014；84(s1)：197-203.
 47. 保坂孝史、高橋幸利、他、先行感染後にopsoclonus-mycoclonus syndromeを認め、髄液中の抗GluR 2抗体とGluR 2抗体が陽性であった1例、運動障害、2014；24(1)：1-6.
 48. 出口健太郎、高橋幸利、他、卵巣奇形腫摘出術後に痙攣重積状態をきたした抗NMDA受容体脳炎の1例、ICUとCCU、2014；38(9)：648-651.
 49. 宮城哲哉、高橋幸利、他、失語発作を主症状とする成人型ラスムッセン症候群の一例、てんかん研究、2015；32：556-563.
 50. 西口 亮、高橋幸利、他、両側耳介軟骨炎に抗グルタミン酸受容体(GluR 2)抗体陽性の非ヘルペス性急性辺縁系脳炎を合併した1例、臨床神経学、印刷中.
 51. 高橋幸利、他、自己免疫性脳炎、Medical Practice、印刷中.
 52. 上野弘恵、高橋幸利、他、めまいで発症し亜急性に四肢の筋力低下・歩行障害が進行した橋本脳症の1男児例、脳と発達、印刷中.
 53. 高橋幸利、他、増刊号：免疫性神経疾患-基礎・臨床研究の最新知見-Rasmussen症候群(脳炎)、日本臨床、印刷中.
2. 学会発表
 1. 高橋幸利、難治てんかんの病態・治療 -脳炎後てんかんとスパズム-、Shizuoka-Kumamoto collaboration meeting of epilepsy towards better community healthcare 第1回勉強会、2014年4月25日、熊本.
 2. 高橋幸利、他、シンポジウム3 脳炎後てんかんの病態・治療を探る、免疫病態、第56回日本小児神経学会、2014年5月29-31日、浜松.
 3. 高橋幸利、薬事委員会主催セミナー、Rasmussen症候群に対するタクロリムスの有効性、第56回日本小児神経学会、2014年5月29-31日、浜松.
 4. Yukitoshi Takahashi, Pre-congress symposium: Update of Rasmussen syndrome: Immunopathogenesis, The 48th Congress of the Japan Epilepsy Society, Oct 1st-3rd 2014, Tokyo.
 5. 高橋幸利、他、シンポジウム5 VGKC複合体等に関連する免疫介在性亜急性脳炎とてんかん：VGKC複合体抗体陽性例のNMDA型GluR抗体の意義、第48回日本てんかん学会学術集会、2014年10月2-3日、東京.
 6. 高橋幸利、NMDA型GluR抗体の機能解明 in vitro & in vivo、第44回日本臨床神経生理学会学術大会 教育講演、2014年11月19-21日、福岡.
 7. 高橋幸利、他、HPVワクチン後に中枢神経症状が出現した症例のステロイドパルス治療、ワークショップ「Human Papillomavirus (HPV) ワクチン関連神経免疫異常症候群(HANS: ハンス症候群)」、第29回日本臨床リウマチ学会、2014年11月30日、福岡.
 8. 高橋幸利、脳炎と脳炎後てんかんの病態・治療、第9回日本てんかん学会中国・四国地方会、2015年2月7日、徳島.
 9. 高橋幸利、NMDA型GluR免疫と疾患、第49回慶應ニューロサイエンス研究会、2015年2月21日、東京.
 10. 小池大輔、高橋幸利、他、早期の治療介入により良好な経過をたどったインフルエンザワクチン後非ヘルペス性辺縁系脳炎の1例、第93回山陰小児科学会、2014年4月6日.
 11. 村田強志、高橋幸利、他、特異な橋病変を呈した自己免疫関連性脳炎の一例、日本内科学会総会、2014年4月11-13日、東京.
 12. 高橋幸利、他、NMDAR抗体陽性非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の早期診断：先行症状期血液検査値の検討、第117回日本小児科学会学術集会、2014年4月11-13日、名古屋.
 13. 藤田貴子、高橋幸利、他、当院における突発性発疹症の神経合併症、第117回日本小児科学会学術集会、2014年4月11-13日、名古屋.
 14. 河村吉紀、高橋幸利、他、内側側頭葉硬化症発症におけるヒトヘルペスウイルス6Bの役割、第117回日本小児科学会学術集会、2014年4月11-13日、名古屋.
 15. 大久保真理子、高橋幸利、他、両側性のEpilepticus Partialis Continuaを呈した1例、第64回多摩小児神経懇話会、2014年4月19日、八王子.
 16. 山田舞乃、高橋幸利、他、当院での自己免疫性脳炎の経過 抗NMDA受容体脳炎は再発に注意が必要である、第55回日本神経学会学術大会、2014年5月22-24日、福岡.
 17. 上野弘恵、高橋幸利、他、橋本脳症の1男児例-小児における橋本脳症の臨床像の検討-、第56回日本小児神経学会、2014年5月29-31日、浜松.
 18. 鳥巢浩幸、高橋幸利、他、小児多発性硬化症における治療抵抗性の検討、第56回日本小児神経学会、2014年5月29-31日、浜松.
 19. 中野祐子、高橋幸利、大脳皮質に限局した病変を示した自己免疫性辺縁系脳炎の1例、第56

- 回日本小児神経学会、2014年5月29-31日、浜松。
20. 西倉紀子、高橋幸利、他、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎7例の臨床的検討、第56回日本小児神経学会、2014年5月29-31日、浜松。
 21. 森山剣光、高橋幸利、他、RSウイルス感染関連 NMDA 受容体抗体陽性辺縁系脳炎の1例、第56回日本小児神経学会、2014年5月29-31日、浜松。
 22. 渡辺陽和、高橋幸利、他、Rasmussen 症候群のステロイドパルス療法の検討、第56回日本小児神経学会、2014年5月29-31日、浜松。
 23. 佐久間啓、高橋幸利、他、難治頻回部分発作重積型急性脳炎の髄液中におけるインターフェロン誘導性ケモカインの増加、第56回日本小児神経学会、2014年5月29-31日、浜松。
 24. 平澤絢香、高橋幸利、他、WISC- で処理速度低下を示した軽症抗 NMDA 受容体脳炎の一例、第56回日本小児神経学会、2014年5月29-31日、浜松。
 25. 山口解冬、高橋幸利、他、シンポジウム 3 脳炎後てんかんの病態・治療を探る、脳炎脳症後てんかんの慢性期におけるステロイドパルス治療の経験、第56回日本小児神経学会、2014年5月29-31日、浜松。
 26. 谷口祐子、高橋幸利、他、限局性的大脑皮質病変を示した自己免疫性辺縁系脳炎の1例、第56回日本小児神経学会、2014年5月29-31日、浜松。
 27. 藤井裕士、小林良行、石川暢恒、高橋幸利、グルタミン酸受容体 (GluR) 抗体が陽性であった Late onset Lennox-Gastaut 症候群の14歳女児例、第56回日本小児神経学会、2014年5月29-31日、浜松。
 28. 庄司圭祐、高橋幸利、他、関節リウマチの免疫療法中に発症した抗グルタミン酸受容体抗体陽性の互急性白質脳症の一例、第204回日本内科学会近畿地方会、2014年6月14日、大阪。
 29. 杉本精一郎、高橋幸利、他、うつ症状を呈した辺縁系脳炎の一症例、第206回日本神経学会九州地方会、2014年6月28日、宮崎。
 30. 小野田 統、高橋幸利、他、単純ヘルペス脳炎に続発した抗 NMDA 受容体脳炎の1例、第139回日本神経学会東海北陸地方会、2014年7月5日、名古屋。
 31. 元木崇裕、高橋幸利、他、免疫グロブリン治療が奏功した抗グルタミン酸受容体抗体陽性のてんかん性脳症の1例、第8回日本てんかん学会関東・甲信越地方会、2014年7月11日、東京。
 32. 浅田昌照、高橋幸利、他、抗 NMDA 受容体脳炎による意識障害を呈し診断に難渋した一例、第115回近畿精神神経学会、2014年7月26日、大阪。
 33. 高橋幸利、他、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の病態解明：NMDAR 型 GluR 抗体の passive transfer 研究、第19回日本神経感染症学会総会・第26回日本神経免疫学会、2014年9月4-6日、金沢。
 34. 高橋幸利、他、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の病態解明：正常対照の GluR 抗体と年齢、第19回日本神経感染症学会総会・第26回日本神経免疫学会、2014年9月4-6日、金沢。
 35. 高橋幸利、他、HPV ワクチン後に中枢神経症状が出現した症例の検討：髄液の自己免疫学的検討、第19回日本神経感染症学会総会・第26回日本神経免疫学会、2014年9月4-6日、金沢。
 36. 武久康、高橋幸利、他、NMDA 受容体脳炎の治療とその効果に対する検討、第19回日本神経感染症学会総会・第26回日本神経免疫学会、2014年9月4-6日、金沢。
 37. 河村吉紀、高橋幸利、他、内側側頭葉硬化症発症におけるヒトヘルペスウイルス 6B の役割、第19回日本神経感染症学会総会、2014年9月4-6日、金沢。
 38. 先浜大、高橋幸利、他、伝染性単核球症に続発した自己免疫介在性脳炎の1例、日本内科学会第205回近畿地方会、2014年9月20日、大阪。
 39. Yoshiki Kawamura, Yukitoshi Takahashi, 他、Pathogenic role of human herpes virus 6B in mesial temporal sclerosis, 第48回日本てんかん学会、2014年10月2-3日、東京。
 40. 福岡正隆、高橋幸利、他、左右大脳半球に再発性病変を呈し Rasmussen 脳炎が疑われた1例、第48回日本てんかん学会学術集会、2014年10月2-3日、東京。
 41. Kazumi Matsuda, Yukitoshi Takahashi, 他、Pre-congress symposium: Update of Rasmussen syndrome : Update of Rasmussen syndrome : Neuroimaging and histopathology of Rasmussen syndrome, The 48th Congress of the Japan Epilepsy Society, Oct 1st-3rd 2014, Tokyo.
 42. 宇田川紀子、高橋幸利、他、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎後に難治てんかんを残した1男児例、第48回日本てんかん学会学術集会、2014年10月2-3日、東京。
 43. 阿部圭市、高橋幸利、他、発作型、焦点、画像上の変化を認めた慢性肉芽腫性脳炎による難治性てんかんに対し側頭葉切除を行った一例、第48回日本てんかん学会学術集会、2014年10月2-3日、東京。
 44. 東本和紀、高橋幸利、他、髄液中リンパ球表面マーカーの検討：疾病対照の年齢経過、第48回日本てんかん学会学術集会、2014年10月2-3日、東京。
 45. 山本達也、高橋幸利、他、リツキシマブによる治療を行ったオブソクローヌス・ミオクローヌス症候群の1例、第20回日本小児神経学会東北地方会、2014年10月18日、盛岡。
 46. 池田光憲、高橋幸利、他、当センターで経験した非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (NHAE) 9例の臨床的検討、第42回日本救急医学会総会、2014年10月28日、盛岡。
 47. 村上丈伸、高橋幸利、他、特異な橋病変を呈した抗 NMDA 受容体抗体陽性脳炎の一例、臨床神経生理学会、2014年11月19-21日、福岡。
 48. 武久康、高橋幸利、他、NMDA 受容体脳炎における脳血量 SPECT、第26回日本脳循環代謝学会、2014年11月21-22日、岡山。
 49. 布施ひと美、高橋幸利、他、抗てんかん薬により認知機能が改善した抗 NMDA 受容体抗体陽性の側頭葉てんかん、第27回日本総合病院精神医学会、2014年11月28日、つくば。
 50. 眞山英徳、高橋幸利、NMDA 型 GluR 抗体が検出

された髄膜脳炎発症の混合性結合組織病の1例、神経学会関東地方会、2014年11月29日、東京。

51. 井上沙織、高橋幸利、他、抗 NR2 抗体陽性辺縁系脳炎に対するシクロフォスファミド大量静注療法が有効であったがループス腎炎が再燃した小児期発症 SLE の一例、日本リウマチ学会関東支部学術集会、2014年12月14日、横浜。
52. 伊藤弘道、高橋幸利、他、VNS により発作頻度、認知行動面に改善が認められた AERRPS の1例、第9回日本てんかん学会中国・四国地方会、2015年2月7日、徳島。
53. 関口由利子、高橋幸利、他、抗 NMDA 型グルタミン酸受容体抗体陽性であった、非ヘルペス性急性脳炎の1女児例、第32回日本小児科学会神奈川県地方会、2015年2月21日、横浜。
54. 永迫友規、高橋幸利、他、口唇のけいれんで始まり、失調性構音障害、失読失書・失名辞を呈した抗グルタミン酸受容体抗体陽性脳炎、第212回神経学会地方会、2015年3月14日、東京。

3. 書籍の刊行
該当なし。

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

- 2014年8月29日、NMDA 型グルタミン酸受容体抗体による不安モデルマウスの開発、発明者：高橋幸利 特願 2014-174749、出願：財団法人ヒューマンサイエンス振興財団。
- 2014年10月30日、プライマーセット及び免疫介在性てんかんの診断方法、発明者：高橋幸利 特願 2014-221632、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

該当なし

3. その他

該当なし

先天性 GPI アンカー欠損症研究の対象となる患者 20120310

除外症例

- ・ 周産期異常・染色体異常・既知の遺伝子異常を原因とする症例

必須項目

- ・ てんかんあるいは精神運動発達遅滞がみられる。(①-⑥があることが望ましい)

積極的に検査する症例

1. 家族性にてんかん、または家族性の精神運動発達の遅滞がある症例
2. 顔貌異常のある症例：両眼解離・幅の広い鼻梁・長い眼裂・テント状の口(口角が下がる)等
3. 手指・足趾の異常のある症例：末節骨の短縮・短指・爪の欠損・低形成、等
4. その他の奇形のある症例：肛門、直腸の異常・Hirschsprung氏病・水腎症、等
5. 難聴
6. 高アルカリフォスファターゼ血症(基準値の1.5倍以上)が存在する症例
7. SRLIによるALPの2.5パーセンタイル値-97.5パーセンタイル値(男)

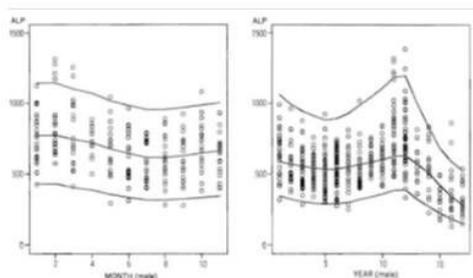


図 1. 症例の選択基準