

201510020B

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）

「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」

平成26年度～平成27年度 総合研究報告書

研究代表者 村上良子

平成28（2016）年5月

# 目 次

## I. 総合研究報告

「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-----1

村上 良子

(資料) 先天性 GPI 欠損症の診療ガイドライン (2015)

II. 研究成果の刊行に関する一覧表-----22

III. 研究成果の刊行物・別刷-----28

# I. 総合研究報告

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））  
（総合）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

研究代表者 村上良子 大阪大学微生物病研究所 准教授

研究要旨

原因不明の精神発達障害や難治性てんかん患者の中から先天性 GPI 欠損症 (Inherited GPI Deficiency, IGD) がみついている。我々は海外との共同研究によって IGD 症例を報告して来たが、国内でも原因不明の疾患の病因解明のためスクリーニングを施行している。その結果国内外あわせて未発表分を含めると今年度新たに 5 種類の新規の PIGP, PIGB, PIGS, GPAAL, PIGK 遺伝子の変異による IGD が見つかかり、この 4 年間で合計 21 種類となった。今年度は国内から 61 例の血液検体を解析し、研究期間中合計 145 例のフローサイトメトリー解析を行った結果、国内から PIGO, PIGN, PIGT, PIGA, PIGL, PIGW, PGAP3, PIGG 欠損症が見つかった。診断が確定すればビタミン B<sub>6</sub> (ピリドキシン) による治療が奏効する可能性があるため、早期の的確な診断が重要である。末梢血のフローサイトメトリー検査でのスクリーニングと GPI 生合成に関連する遺伝子のターゲットシーケンスや全エクソーム解析による IGD の診断システムを確立し、診療ガイドラインを完成させて日本小児神経学会のホームページに公開している。疾患ホームページの日本語版、英語版が完成したので、国内外で疾患の周知に努めたいと考えている。さらに REDCap を使った疾患データベースが完成し、さらなる症例の集積と患者情報の収集を進め、ベッドサイドで診断可能な、より鋭敏な疾患マーカーを見いだして的確な診断に役立てることを目指している。

研究分担者

井上徳光 地方独立行政法人大阪府立病院機構  
大阪府立成人病センター研究所腫瘍免疫学部門  
長

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

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。これらの遺伝子に変異があると重要な機能を担う種々の GPI アンカー型蛋白質 (GPI-AP) の細胞膜上の発現が低下、あるいはアンカーの構造が

異常となり、精神発達障害やてんかん、時に高アルカリホスファターゼ (ALP) 血症を来す。また重症例では脳の形成異常、聴覚障害等の神経症状、顔貌異常、四肢、心臓、腎・尿路系の奇形、鎖肛・ヒルシュスプルング病等の腸管奇形、魚鱗癬等広範な症状を示す。多様な症状を持つ上、症例数が限られるため、多くの知的障害、てんかんや運動発達障害をきたす疾患から、IGD を診断するのは容易ではない。本研究班ではまず、このように新しい疾患である先天性 GPI 欠損症 (IGD) の疾患概念を確立し診断基準・診療ガイドラインを作成する。またベッドサイドでも診断可能な鋭敏な疾患マーカーを検索して効率的な診断システムを確立し、診断が確定すれ

ば、匿名化した上で疾患データベースに患者情報を集積して情報を共有し、今後の診断に役立てる。ビタミンB<sub>6</sub>（ピリドキシン）の投与が難治性てんかんに著効する症例があるので早期の的確な診断が重要である。

## B. 研究方法

### (1) 患者の診断と患者情報の収集

精神発達障害、てんかんと特徴的な奇形や高ALP血症を伴う患者の末梢血を正常コントロール血とともに送付してもらい、フローサイトメトリー検査で顆粒球における GPI アンカー型タンパク質の発現を確認する。CD16b の発現低下が見られれば、IGD の診断は確定する。責任遺伝子同定の為に末梢血から抽出したゲノムを用いて GPI 関連遺伝子のターゲットエクソームシーケンシス、あるいは横浜市立大学の遺伝子解析拠点班と連携して全エクソームシーケンシスを行った。さらに患者情報の集積の為に現在大阪大学未来医療開発センターと共同して、米国 Vanderbilt 大学が開発したデータ集積管理システム REDCap を使ったデータベースの構築を前年度から開始している。

### (2) 診療ガイドライン、疾患ホームページの作成

国内患者の詳細な観察をもとに昨年度の班会議で診療ガイドラインの草稿を作成したが、それをもとに今年度完成させ、日本小児神経学会のホームページに掲載している。また昨年度日本語版が完成した疾患ホームページに新たに英語版を加えて公開しており、メールで問い合わせてくる海外の研究者や IGD 患者の保護者などに周知を努めている。ホームページには診療ガイドラインを掲載し、今までに明らかになったことを一般向けと医療関係者向けに分けてわかりやすく紹介し、新しい疾患である IGD を特に一般臨床医に広く周知するため正確な情報を発信

している。

### (3) 新規診断方法の開発

新規診断マーカー候補として、リン酸化および脱リン酸化ビタミンB<sub>6</sub>の末梢血および髄液中の量、ビタミンB<sub>1</sub>を補酵素とする酵素活性低下による代謝産物の変化、還元型葉酸代謝産物の髄液中での量が、診断や治療効果のマーカーとなる可能性がある。そこで北海道医療大学の小林大祐先生、島根大学医学部の山口清次先生、岡山大学の秋山倫之先生と共同で、これらの物質の中で有効なマーカーを検索した。さらに、正常範囲に幅がある血清アルカリホスファターゼ (ALP) に代わる、よりの確な診断マーカーが必要である。ALP と同様の機序で血清中に分泌されると思われる GPI アンカー型タンパク質 9 種について ELISA で患者 10 例における血清中の濃度を健常コントロールと比較した。またすでに、臨床検査で使用されている検査のうち GPI アンカー型蛋白を検索し、その測定を行った。

### (倫理面への配慮)

診断に遺伝子解析を伴うので、大阪大学におけるヒトゲノム倫理委員会に申請し承認されている。遺伝子診断に伴う利益、不利益などにつき書面提示し、患者の保護者に対して説明し同意を得た。また、診断や結果に対して、不安が生じた場合は、遺伝カウンセリングを提供できる体制を整えており、いつでも相談できる旨を併せて説明した。動物実験についても研究機関に計画書を提出し承認されている。

## C. 研究結果

### (1) 患者の診断と患者情報の集積

末梢血のフローサイトメトリーと遺伝子解析により国内外あわせて未発表分を含めると新たに 5 種類の新規の PIGP, PIGB, PIGS, GPAA1, PIGK 遺伝子の変異による IGD が見付き、この 4 年

間で合計 21 種類となった。今年度は国内から 61 例の血液検体を解析し、研究期間中合計 145 例のフローサイトメトリー解析を行った。その結果この研究期間中に国内から PIGO, PIGN, PIGT, PIGA, PIGL, PIGW, PGAP3, PIGG 欠損症が見つかった。このうち PIGG については、海外症例と合わせて世界で初めて PIGG 欠損症を報告した。PIGG 欠損症は早期発症型てんかん性脳症の症例から見つかっている。今まで PIGG が担うステップの生理的意義が不明であったが患者が発見されたことで、この遺伝子に変異が起こると重篤な発達異常やけいれんがおこることが明らかになり、神経発達に重要な働きをしていることがわかった。また最近では GPI pathway 以外の遺伝子変異による IGD も見つかっており、他の疾患とオーバーラップする症例も今後見つかってくると考えられる。多くの症例を集積してその特徴を詳細に観察することが重要である。患者情報の集積については大阪大学未来医療開発センターと共同して、米国 Vanderbilt 大学が開発したデータ集積管理システム REDCap を使ったデータベースが完成し、運用を始めている。現在英語版を作製中で、海外症例も含める予定である。

#### (2) 診療ガイドライン、疾患ホームページの作成

診療ガイドラインが完成し、日本小児神経学会のホームページに掲載している。また昨年度日本語版が完成した疾患ホームページに新たに英語版を加えて公開している。  
(<http://igd.biken.osaka-u.ac.jp/>)

#### (3) 新規診断方法の開発

IGD と確定診断された症例に関して、ビタミン B1 欠乏による酵素活性の低下により、異常となる尿中代謝産物の測定、リン酸化および脱リン酸化ビタミン B6 の血漿中濃度の測定、活性型葉

酸代謝産物濃度測定を行い、解析した。また血清中に分泌されることが予想される 9 種のタンパク質 (Cadherin-13, Contactin-4, Ephrin-A4, Oligodendrocyte-myelin glycoprotein, Reticulon-4 receptor-like 2, Semaphorin-7A, Folate receptor  $\beta$ , Hyaluronidase-2, Integrin  $\beta$ -1) について血清中の濃度を ELISA で測定した。また腫瘍マーカーとして知られる血清 CEA 濃度を SRL にて測定した。これらのマーカーのうち、血清 Folate receptor  $\beta$  と CEA は患者検体において有意に高値を示した。しかしながらまだ症例数が少なく、有効なマーカーになるかは結論を出す事はできないため、更なる症例数の蓄積が必要である。

#### D. 考察

疾患ホームページを作成したので、そこで多くの臨床医に IGD の診療ガイドラインを示すことにより、多くの原因不明の疾患からスクリーニングにより IGD を抽出することが可能になった。しかしながら症状は幅広く、多様性があるため、先天性 GPI 欠損症の臨床診断は難しい。さらには遺伝子解析に至る前にベッドサイドでより正確に診断する為に新規の疾患マーカーを検索する必要がある。リン酸化のないビタミン B<sub>6</sub> (ピリドキシン) の投与がけいれん発作に著効する症例があり、神経発達にも効果がある可能性がある。IGD の神経症状は生後も進行性で早期治療により症状の軽減が期待されるので、早期の的確な診断が重要である。

#### E. 結論

先天性 GPI 欠損症 (IGD) は新しい疾患であるが最近原因不明の運動発達障害や難治性てんかんの症例の中から次々と見つかっている。末梢血のフローサイトメトリーでスクリーニングが可能であり、遺伝子解析で変異遺伝子を同定し、機能解析で確認できる系がある。またビタミン B

6. (ピリドキシン) の投与がけいれん発作に著効する症例がある。早期診断・早期治療を実現する為にベッドサイドでの鋭敏な疾患マーカーの検索と、新たな治療法の開発が重要である。

#### F. 健康危険情報

特記すべきことなし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- Makrythanasis P, Kato M, Zaki MS, Saitsu H, Nakamura K, Santoni FA, Miyatake S, Nakashima M, Issa MY, Guipponi M, Letourneau A, Logan CV, Roberts N, Parry DA, Johnson CA, Matsumoto N, Hamamy H, Sheridan E, Kinoshita T, Antonarakis SE, Murakami Y. Pathogenic Variants in PIGG Cause Intellectual Disability with Seizures and Hypotonia. *Am J Hum Genet.* 2016 Apr 7;98(4):615-26
- Nakagawa T, Taniguchi-Ikeda M<sup>1</sup>, Murakami Y<sup>1</sup>, Nakamura S, Motooka D, Emoto T, Satake W, Nishiyama M, Toyoshima D, Morisada N, Takada S, Tairaku S, Okamoto N, Morioka I, Kurahashi H, Toda T, Kinoshita T, Iijima K. A novel *PIGN* mutation and prenatal diagnosis of inherited glycosylphosphatidylinositol deficiency. *Am J Med Genet A.* 2016 Jan;170(1):183-8.<sup>1</sup>Correspondence
- Ilkovski B, Pagnamenta AT, O'Grady GL, Kinoshita T, Howard MF, Lek M, Thomas B, Turner A, Christodoulou J, Sillence D, Knight SJ, Popitsch N, Keays DA, Anzilotti C, Goriely A, Waddell LB, Brilot F, North KN, Kanzawa N, Macarthur DG, Taylor JC, Kini U, Murakami Y, Clarke NF. Mutations in *PIGY*: expanding the phenotype of inherited glycosylphosphatidylinositol deficiencies. *Hum Mol Genet.* 2015 Nov 1;24(21):6146-59.
- Hirata T, Fujita M, Nakamura S, Gotoh K, Motooka D, Murakami Y, Maeda Y, Kinoshita T. Post-Golgi anterograde transport requires GARP-dependent endosome-to-TGN retrograde transport. *Mol Biol Cell.* 2015 Sep 1;26(17):3071-84.
- Bosch DG, Boonstra FN, Kinoshita T, Jhangiani S, de Ligt J, Cremers FP, Lupski JR, Murakami Y, de Vries BB. Cerebral visual impairment and intellectual disability caused by *PGAP1* variants. *Eur J Hum Genet.* 2015 Dec;23(12):1689-93.
- Fujiwara I, Murakami Y, Niihori T, Kanno J, Hakoda A, Sakamoto O, Okamoto N, Funayama R, Nagashima T, Nakayama K, Kinoshita T, Kure S, Matsubara Y, Aoki Y. Mutations in *PIGL* in a patient with Mabry syndrome. *Am J Med Genet A.* 2015 Apr;167A(4):777-85.
- Ohba C, Okamoto N, Murakami Y, Suzuki Y, Tsurusaki Y, Nakashima M, Miyake N, Tanaka F, Kinoshita T, Matsumoto N, Saitsu H. *PIGN* mutations cause congenital anomalies, developmental delay, hypotonia, epilepsy, and progressive cerebellar atrophy. *Neurogenetics.* 2014 May;15(2):85-92.
- Martin, H. C., G. Kim, A. T. Pagnamenta, Y. Murakami, G. Carvill, E. Meyer, R. Copley, A. Rimmer, G. Barcia, M. Fleming, J. Kronengold, M. R. Brown, K. A. Hudspith, J. Broxholme, A. Kanapin, J.-B. Cazier, T. Kinoshita, R. Nabbout, The WGS600 Consortium, D. Bentley, G. McVean, S. Heavin, Z. Zaiwalla, T. McShane, H. Mefford, D. Shears, H. Stewart, M. A. Kurian, I. E. Scheffer, E. Blair, P. Donnelly, L. K. Kaczmarek and J. Taylor. Clinical whole-genome sequencing in severe early-onset epilepsy reveals new genes and improves molecular diagnosis. *Hum. Mol. Genet.*, 2014; 23: 3200-3211.
- Kato, M<sup>1</sup>., H. Saitsu<sup>1</sup>, Y. Murakami<sup>1</sup>, K. Kikuchi, S. Watanabe, M. Iai, K. Miya, R. Matsuura, R. Takayama, C. Ohba, M. Nakashima, Y. Tsurusaki, N. Miyake, S. Hamano, H. Osaka, K. Hayasaka, T. Kinoshita and N. Matsumoto. *PIGA* mutations cause early-onset epileptic encephalopathies and distinctive features. *Neurology*, 2014.; 82:1587-1596. <sup>1</sup>Equal contribution (In Focus の論文に採択、同号の表紙に掲載)
- Murakami Y., H. Tawamie, Y. Maeda, C, Buttner, R. Buchert, F. Radwan, S. Schaffer, H. Sticht, M. Aigner, A. Reis, T. Kinoshita and R. A. Jamra. Null mutation in *PGAP1* impairing Gpi-anchor maturation in patients with intellectual disability and encephalopathy. *PLoS Genet.*, 2014.;10(5):e1004320.
- Nakashima, M., H. Kashii, Y. Murakami, M. Kato, Y. Tsurusaki, N. Miyake, M. Kubota, T. Kinoshita, H. Saitsu, N. Matsumoto. Novel compound heterozygous *PIGT* mutations caused multiple congenital anomalies-hypotonia-seizures syndrome 3. *Neurogenet.*, 2014; 15: 193-200.
- Ueda, Y., J. Nishimura, Y. Murakami, S, Kajigaya, T. Kinoshita, Y. Kanakura and N. S. Young. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with copy number-neutral 6pLOH in GPI (+) but not in GPI (-) granulocytes. *Eur. J. Haematol.*, 2014. 92:450-453. DOI:

- 10.1111/ejh.12253
- Stokes, M., Y. Murakami, Y. Maeda, T. Kinoshita and Y. S. Morita. New insights to the functions of PIGF, a protein involved in the ethanolamine phosphate transfer steps of glycosylphosphatidylinositol biosynthesis. *Biochem. J.*, 2014.463(2):249-256
  - Fujiwara I, Murakami Y, Niihori T, Kanno J, Hakoda A, Sakamoto O, Okamoto N, Funayama R, Nagashima T, Nakayama K, Kinoshita T, Kure S, Matsubara Y, Aoki Y. Mutations in PIGL in a patient with Mabry syndrome. *Am J Med Genet A*. 2015 Feb 23. doi: 10.1002/ajmg.a.36987.
  - 村上良子 木下タロウ  
知的障害とてんかんを主症状とする新しい疾患—先天性 GPI 欠損症  
脳と発達誌 第47巻1号 2015
  - Roy, N., Ohtani, K., Matsuda, Y., Mori, K., Hwang, I., Suzuki, Y., Inoue, N., Wakamiya, N. Collectin CL-P1 utilizes C-reactive protein for complement activation. *Biochim Biophys Acta* 2016; 1860(6): 1118-1128
  - Nakanishi, K., Kukita, Y., Segawa, H., Inoue, N., Ohue, M., and Kato, K. Characterization of the T cell receptor beta chain repertoire in tumor infiltrating lymphocytes *Cancer Medicine in press*
  - Inoue N, Akazawa T. IL17A (interleukin 17A). *Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology* 2014; 19 (18-27)
  - Akazawa T, Ohashi T, Nakajima H, Nishizawa Y, Kodama K, Sugiura K, Inaba T, Inoue N. Development of a dendritic cell-targeting lipopeptide as an immunoadjuvant that inhibits tumor growth without inducing local inflammation. *Int. J. Cancer* 2014; 135 (2847-2856)
  - Kodama, K., Higashiyama, M., Okami, J., Tokunaga, T., Fujiwara, A., Inoue, N., Akazawa, T. and Seya, T. A possible abscopal effect of post-irradiation immunotherapy in two patients with metastatic lung tumors. *In. Canc. Conf. J.* 2014; 3 (122-127)
  - Norimichi Higurashi, Yukitoshi Takahashi, et al., Immediate suppression of seizure clusters by corticosteroids in PCDH19 female epilepsy, *Seizure*, 2015; 27: 1-5.
  - Hiroshi Sakuma, Takahashi, et al., Intrathecal overproduction of pro-inflammatory cytokines and chemokines in febrile infection related refractory status epilepticus, *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 2015; 86: 820-822.
  - Tetsuhiro Fukuyama, Yukitoshi Takahashi, et al., Semi-quantitative analyses of antibodies to N-methyl-D-aspartate type glutamate receptor subunits (GluN2B & GluN1) in the clinical course of Rasmussen syndrome, *Epilepsy Research*, 2015; 113: 34-43.
  - Amiko Hakuta, Yukitoshi Takahashi, et al., Reduction of IL-10 production by B cells in intractable toxic epidermal necrolysis, *J Dermatology*, 2015; 42(8): 804-808.
  - Kaori Morimoto, Yukitoshi Takahashi, et al., Analysis of a child who developed abnormal neuropsychiatric symptoms after administration of oseltamivir: a case report, *BMC Neurol.* 2015; 15: 130. doi: 10.1186/s12883-015-0393-2.
  - Daisuke Kurita, Yukitoshi Takahashi, et al., Deterioration of clinical features of a patient with autism spectrum disorder after anti-NMDA-receptor encephalitis, *Psychiatry Clin Neurosci.* 2015; 69(8): 507. doi: 10.1111/pcn.12323.
  - Ryohei Takahashi, Yukitoshi Takahashi, et al., Determination of stiripentol in plasma by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection, *Japanese Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences*, 2015; 41(9): 643-650.
  - Takashi Hosaka, Yukitoshi Takahashi, et al., Opsoclonus associated with autoantibodies to glutamate receptors  $\delta 2$ , *Neurological Sciences*, 2015; 36(9): 1741-1742.
  - Takahiro Furukawa, Yukitoshi Takahashi, et al., CSF cytokine profile distinguishes multifocal motor neuropathy from progressive muscular atrophy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2015; 2(5): e138.
  - Yoshiki Kawamura, Yukitoshi Takahashi, et al., Pathogenic role of human herpesvirus 6B infection in mesial temporal lobe epilepsy, *Journal of Infectious disease*, 2015; 212(7): 1014-1021.
  - Shinsaku Yoshitomi, Yukitoshi Takahashi, et al., Three patients manifesting early infantile epileptic spasms associated with 2q24.3 microduplications, *Brain & Development*, 2015; 37(9): 874-879.
  - Tomoyuki Saito, Yukitoshi Takahashi, et al., Brain FDG-PET reflecting clinical course of depression induced by systemic lupus erythematosus: two case reports, *Journal of the Neurological Sciences*, 2015; 358(1-2): 464-466.
  - Morimoto K, Takahashi Y, et al., Analysis of a child who developed abnormal neuropsychiatric symptoms after administration of oseltamivir: a case report. *BMC Neurol.* 2015 Aug 5; 15: 130.
  - Akiko Tamasaki, Yukitoshi Takahashi, et al., Effects of donepezil and serotonin re-uptake inhibitor on acute regression during



- adolescence in Down syndrome, *Brain & Development*, DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.braindev.2015.06.006>.
- Akihiko Miyauchi, Yukitoshi Takahashi, et al., A case of anti-NMDAR encephalitis presented hypotensive shock during plasma exchange, *Brain & Development*, DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.braindev.2015.10.009>.
  - Hiroko Ikeda, Yukitoshi Takahashi, et al., Characteristic phasic evolution of convulsive seizure in PCDH19-related epilepsy, *Epileptic Disord*, in press.
  - Mori T, Takahashi Y, et al., Usefulness of ketogenic diet in a girl with migrating partial seizures in infancy. *Brain & Development*, 2016 Jan 11. pii: S0387-7604(15)00280-6. doi: 10.1016/j.braindev.2015.12.012.
  - Yuko Sato, Yukitoshi Takahashi, et al., Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures: Pathological findings and a new therapeutic approach using tacrolimus, *Brain & Development*, in press.
  - 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.
  - 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.
  - 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.
  - Yamaguchi Y, Takahashi Y, et al., Multifocal Encephalopathy and Autoimmune-mediated Limbic Encephalitis Following Tocilizumab Therapy. *Intern Med*. 2014; 53(8): 879-882.
  - 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.
  - Koji Fujita, Yukitoshi Takahashi, et al., Neuronal Antibodies in Creutzfeldt–Jakob Disease, *JAMA Neurology*, 2014; 71(4): 514. doi:10.1001/jamaneurol.2014.27.
  - 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.
  - 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.
  - 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.
  - 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.
  - 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.
  - Sakakibara E, Takahashi Y, et al., Chronic periodic lateralised epileptic discharges and anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibodies. *Epileptic Disord*. 2014; 16(2): 218-222. doi: 10.1684/epd.2014.0655
  - 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.
  - 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.
  - 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.
  - 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.
  - Kazushi Miya, Yukitoshi Takahashi, Hisashi Mori, Anti-NMDAR autoimmune encephalitis, *Brain & Development*, 2014; 36(8): 645-652.
  - 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.

- 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:pil: S0033-3182(13)00136-9. 10.1016/j.psym..
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Masaki Yoshimura, Yukitoshi Takahashi, et al., An analysis of epileptic negative myoclonus by magnetoencephalography, Epilepsy Research, in press.
- Norimichi Higurashi, Yukitoshi Takahashi, et al., Immediate suppression of seizure clusters by corticosteroids in PCDH19 female epilepsy, Seizure, in press.
- 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.
- Yoshiki Kawamura, Yukitoshi Takahashi, et al., Pathogenic role of human herpesvirus 6B infection in mesial temporal lobe epilepsy, Journal of infectious disease, in press.
- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 高橋幸利、山口解冬、難治性てんかんの病態を探る-脳炎後てんかんと免疫、脳と発達、2014 ; 46 : 195-201.
- 高橋幸利、他、てんかんー基礎・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、2014 : 72 : 908-919.
- 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.
- 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ムスを呈した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.
- 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.
- 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.
- 高橋幸利、他、免疫介在性神経疾患、小児感染免疫、2014; 26: 403-414.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 保坂孝史、高橋幸利、他、先行感染後に opsoclonus-myoclonus syndrome を認め、髄液中の抗 GluRδ2 抗体と GluRε2 抗体が陽性であった1例、運動障害、2014; 24(1):1-6.
- 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.
- 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.

## 2. 学会発表

- 第43回日本小児神経学会東海地方会特別講演 2015年8月1日  
「先天性 GPI アンカー欠損症—精神運動発達遅滞とてんかんを主症状とする新しい疾患—」
  - FASEB Summer Research Conference “Protein Lipidation, Signaling, and Membrane Domains” 「Inherited GPI deficiency」 Saxtons River, Vermont, USA, July 21, 2015
  - 第57回日本小児神経学会学術集会特別企画 2015年5月29日  
「先天性 GPI 欠損症：てんかん・知的障害を主症状とする新しい疾患」
  - 第118回日本小児科学会学術集会 教育講演 2015年4月17日  
「先天性 GPI 欠損症：知的障害・てんかんを呈する新しい疾患」
  - 第52回日本補体学会学術集会 優秀賞  
2015年8月16日間延べ121回にわたる反復性無菌性髄膜炎にPIGT変異によるPNHを合併しEculizumabが著効した一例 その2分子メカニズム
  - Endosome-to-TGN retrograde transport mediated by GARP affects post-Golgi anterograde transport and glycosylation  
Tetsuya Hirata, Morihisa Fujita, Shota Nakamura, Yoshiko Murakami, Yusuke Mada, Taroh Kinoshita (口頭) 第15回関西グライコサイエンスフォーラム平成26年5月24日(土) 大阪市立大学 学術情報総合センター
  - GPIアンカー型タンパク質の構造異常を原因とする先天性GPI欠損症---PGAP1欠損症とPGAP3欠損症---  
村上良子、木下タロウ  
(口頭) 発表は5月29日(木)  
第56回日本小児神経学会学術集会
- 平成26年5月28日～31日  
アクトシティー浜松 他
- GPIアンカー欠損症研究の進展  
木下タロウ、村上良子  
(口頭、シンポジウム 11日発表)  
第33回 日本糖質学会年会  
平成26年8月10日-12日、 名古屋大学
  - GARP複合体を介したTGNへの逆行輸送はゴルジ体以降の順行輸送や糖鎖修飾に必要である。  
平田哲也、藤田盛久、後藤和義、元岡大祐、中村昇太、村上良子、前田裕輔、木下タロウ (口頭、シンポジウム、11日発表)  
第33回 日本糖質学会年会  
平成26年8月10日-12日、 名古屋大学
  - 先天性GPI欠損症について  
村上良子、井上徳光、加藤光広、木下タロウ (口頭発表 22日発表)  
第51回補体シンポジウム  
平成26年8月22日～23日 神戸常磐大学
  - GPIアンカー型蛋白質の細胞膜遊離に関わるGPI切断酵素PGAP6  
(口頭+ポスター、16日発表)  
ゴンヒ リ、藤田盛久、村上良子、神澤範行、前田裕輔、木下タロウ (2T16a-08, 3P-039)第87回日本生化学会大会  
平成26年10月15日～18日  
国立京都国際会館
  - GARP複合体を介したエンドソーム-TGN間の逆行輸送はゴルジ体以降の順行輸送や糖鎖修飾に必要である  
平田哲也、藤田盛久、中村昇太、後藤和義、片岡大祐、村上良子、前田裕輔、木下タロウ(口頭+ポスター、17日発表)  
(3T14a-10、3P-265)  
第87回日本生化学会大会  
平成26年10月15日～18日国立京都国際会館

- GPIアンカー型蛋白質構造異常を原因とする先天性GPI欠損症-PGAP1欠損症とPGAP3欠損症  
村上良子、粟屋智就、前田裕輔、木下タロウ (口頭+ポスター、18日発表)  
(4T15P-03、4P-416)  
第87回日本生化学会大会  
平成26年10月15日～18日国立京都国際会館
- Endosomes-to-TGN retrograde transport mediated by GARP is required for post-Golgi anterograde transport and glycosylation  
Tetsuya Hirata, Morihisa Fujita, Shota Nakamura, Kazuyoshi Gotoh, Daisuke Motooka, Yoshiko Murakami, Yusuke Maeda, Taroh Kinoshita, 2014年11月16日 2014 SFG & JSCR JOINT MEETING ----Satellite  
Symposium IV –New Vistas in Glycoscience; Challenges for Junior Scientists” in Hawaii
- 赤澤隆、井上徳光 Development of bacteria-mimicked tumor cell vaccine modified with engineered TLR2 ligands 第19回に本がん免疫学会総会 2015.7.9-11 東京
- 井上徳光 がん微小環境における免疫変調メカニズム 第26回日本生体防御学会学術総会 2015.7.10-12 東京 (シンポジスト)
- 井上徳光、赤澤隆 Complement Receptor 4 (CR4) を介した樹状細胞ターゲット抗がんアジュバントの更なる改変 第52回補体シンポジウム 2015.8.21-22, 名古屋
- Chiyonobu T, Inoue N, Morimoto M, Kinoshita T, Murakami Y. Inherited GPI anchor deficiency is associated with West syndrome. 16th Annual Meeting of Infantile Seizure Society, 2014.6.23-25, Turkey
- Chiyonobu T, Inoue N, Morimoto M, Kinoshita T, Murakami Y. Inherited GPI anchor deficiency: biochemical, molecular, and clinical presentation of a patient with *PIGW* mutations. The 64<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society of Human Genetics, 2014.10.18-22, San Diego, California, USA
- 村上良子 井上徳光 加藤光広、木下タロウ. 先天性 PIGA 欠損症. 第51回補体シンポジウム 2014.8.22-23, 神戸
- Yukitoshi Takahashi, et al., Autoimmune-mediated Epilepsy in Children, 13th Asian & Oceanian Congress of Child Neurology (AOCCN), May 14th to 17 th 2015. Taipei.
- Yukitoshi Takahashi, Photosensitivity in population & epileptic patients, The 17th Annual Meeting of Infantile Seizure Society, September 25-26, 2015, Tokyo.
- Takako Fujita, Yukitoshi Takahashi, et al., Neurological complications of in-patients with exanthem subitum, 13th Asian & Oceanian Congress of Child Neurology (AOCCN), May 14th to 17 th 2015. Taipei.
- Jun Mine, Yukitoshi Takahashi, et al., Clinical manifestations of non-herpetic acute limbic encephalitis in four pediatric cases, 13th Asian & Oceanian Congress of Child Neurology (AOCCN), May 14th to 17 th 2015. Taipei.
- Hiromi Yamaguchi, Yukitoshi Takahashi, et al., A case of Hashimoto Encephalopathy with Grave’s disease, 13th Asian & Oceanian Congress of Child Neurology (AOCCN), May 14th to 17 th 2015. Taipei.
- Norimichi Higurashi I, Yukitoshi Takahashi, Shinichi Hirose, Immediate suppression of seizure clusters by corticosteroids in PCDH19 female epilepsy, 13th Asian & Oceanian Congress of Child Neurology (AOCCN), May 14th to 17 th 2015. Taipei.
- Kazuyuki Nakamura, Yukitoshi Takahashi, et al., A Case of Rapid-progressive Bilateral Rasmussen’s Encephalitis, 13th Asian & Oceanian Congress of Child Neurology (AOCCN), May 14th to 17 th 2015. Taipei.
- Y. Yamamoto, Y. Takahashi, et al., Therapeutic drug monitoring for lamotrigine in pediatric epilepsy patients, The 12th Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics Madrid, Spain, 27-30 June, 2015.
- Yukitoshi Takahashi, et al., Function of antibodies to n-terminal of GluN2B in vivo, The inaugural Asia-Pacific School of Neuroimmunology Meeting, August 30<sup>th</sup> 2015, Tokyo.
- Petrus J de Vries, Yukitoshi Takahashi, et al., TSC-Associated Neuropsychiatric Disorders (TAND): Baseline data from the TOSCA international disease registry, The Society for the Study of Behavioural Phenotypes 2015 conference, 4-5 September 2015. London.
- Takeo Saito, Yukitoshi Takahashi, et al., Pharmacogenomics analysis identifies HLA-DRB1 as a risk for Lamotrigine-induced cutaneous adverse drug reactions in a Japanese population. The 2015 World Congress of Psychiatric Genetics, 16-20, Oct, 2015, Tronto.
- Mazereeuw-Hautier, Yukotoshi Takahashi, et al., Dermatological manifestations of TSC in

- TOSCA – TuberOus Sclerosis registry to increase disease Awareness, 11th European Association of Dermato-Oncology (EADO) Congress, 28-31 October, 2015, Marseille.
- Anna Jansen, Yukotoshi Takahashi, et al., TOSCA – TuberOus Sclerosis registry to increase disease Awareness: Second interim analysis results with a focus on neurologic manifestations, 20th Annual Scientific Meeting and Education Day of the Society for Neuro-Oncology, November 19-22, 2015, San Antonio.
  - Yuhei Chiba, Yukitoshi Takahashi, et al., Four cases of probable dementia with Lewy bodies with anti N-methyl-D-aspartic acid type receptor antibodies, International Dementia with Lewy Bodies Conference 2015, December 1-4, 2015, Florida.
  - Rima Nabbout, Yukotoshi Takahashi, et al., TOSCA – TuberOus Sclerosis registry to increase disease Awareness: Second Interim analysis results with a focus on epilepsy, 69<sup>th</sup> annual meeting of AES, Dec 4-8, 2015, Philadelphia.
  - 高橋幸利、荒谷菜海、森達夫、東本和紀、吉富晋作、渡辺陽和、宮一志、今村淳、木村暢佑、美根潤、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の早期診断：先行症状期髄液検査値の検討、第118回日本小児科学会学術集会、2015年4月17日-4月19日、大阪。
  - Yukitoshi Takahashi, Takashi Matsudaira, Hitoshi Nakano, Hirosato Nasu a, Hitoshi Ikeda, Kentaro Nakaoka, Yushi Inoue, Rumiko Takayama, Masayasu Oota, Immunological studies of blood from patients with CNS-symptom after human papillomavirus vaccination, 第57回日本小児神経学会、2015年5月28-30日、大阪。
  - 高橋幸利、山口解冬、伊藤智城、九鬼一郎、臼井大介、木村暢佑、保立麻美子、池上真理子、大谷早苗、向田壮一、那須裕郷、山崎悦子、秋山倫之、高山留美子、最上友紀子、大谷英之、池田浩子、久保田裕子、重松秀夫、今井克美、井上有史、難治性 West 症候群での新規抗てんかん薬治療効果：TPM&LEV、第8回日本てんかん学会東海北陸地方会、2015年7月11日、富山。
  - 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、ウサギ抗ヒト NMDA 型 GluR 抗体のマウス passive transfer 研究：記憶等の行動解析、第27回日本神経免疫学会学術集会、2015年9月15-16日、岐阜。
  - 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、ウサギ抗ヒト NMDA 型 GluR 抗体のマウス海馬遺伝子発現変化に及ぼす影響の解析、日本人類遺伝学会第60回大会、2015年10月14-17日、東京。
  - 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、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎157例の検討：急性期治療と予後、第20回日本神経感染症学会、2015年10月22-23日、長野。
  - 高橋幸利、太田晶子、井上有史、遠山潤、藤田浩史、西里ちづる、田中茂樹、長尾雅悦、白神浩史、金子英雄、澤井康子、West 症候群 NHO-Japan 342 ACTH cases study: 初回 ACTH 短期・長期発作抑制効果、第49回日本てんかん学会、2015年10月29-11月1日、長崎。
  - 小池敬義、高橋幸利、堀野朝子、小関直子、山口解冬、大星大観、木水友一、吉富晋作、大谷英之、池田浩子、今井克美、重松秀夫、鈴木保宏、村上良子、井上有史、PIGL 遺伝子異常による先天性 GPI 欠損症の1例、第64回静岡小児神経研究会、2015年11月14日、静岡。
  - 高橋幸利、西村成子、高尾恵美子、笠井理沙、榎田かおる、井上有史、Rasmussen 症候群の早期診断・効果的免疫調節治療選択に向けた研究、てんかん治療研究振興財団第27回研究報告会、2016年3月5日、千里。
  - 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。
  - 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。
  - 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。
  - Yukitoshi Takahashi, Pre-congress symposium: Update of Rasmussen syndrome : Immunopathogenesis, The 48th Congress of the Japan Epilepsy Society, Oct 1st-3rd 2014, Tokyo.
  - 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。
  - 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。
  - 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。
- 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。
  - 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。
  - 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。
  - 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。
  - 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。
  - 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。
  - 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。
  - 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。
  - 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。
  - 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。
  - 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。
  - 中野祐子、高橋幸利、他、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。
  - 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。
  - 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。
  - 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。
  - 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。
  - 平澤絢香、高橋幸利、他、WISC-IV 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。
  - 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。
  - 谷口祐子、高橋幸利、他、限局性の大脳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。
  - 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。
  - 庄司圭祐、今高橋幸利、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。
  - 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。
  - 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。
  - 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。
  - 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。
  - 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。
  - 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。
  - 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。
  - 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。
  - 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。

- 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。
- 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。
- 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。
- 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.
- 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。
- 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。
- 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。
- 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プソクローヌス・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。
- 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。
- 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、臨床神経生理学学会、2014 年 11 月 19-21 日、福岡。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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。

- 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。
- 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。
- 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。

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

##### 1. 特許取得

- 2015 年 8 月 28 日、NMDA 型グルタミン酸受容体抗体による記憶障害モデルマウスの開発、発明者: 高橋幸利⇒特願 2015-168646、出願: 財団法人ヒューマンサイエンス振興財団
- 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

該当無し

##### 3. その他

該当無し

# 先天性GPI欠損症の診療ガイドライン (2015改訂版)

## IGDガイドライン作成メンバー

厚生労働科学研究 先天性GPI欠損症研究班		
区分	氏名	所属等
代表者	村上 良子	大阪大学微生物病研究所
分担者	高橋 幸利	国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター
	井上 徳光	大阪府立成人病センター 研究所
	大藪 恵一	大阪大学大学院医学系研究科小児科学
協力者	木下タロウ	大阪大学微生物病研究所
	難波 範行	大阪大学大学院医学系研究科小児科学
	青天目 信	大阪大学大学院医学系研究科小児科学
	加藤 光広	昭和大学医学部小児科学
	松本 直通	横浜市立大学医学研究科・遺伝学
	才津 浩智	浜松医科大学・医化学講座
	岡野 栄之	慶應義塾大学大学院医学研究科・生理学
	九鬼 一郎	大阪市立総合医療センター・小児神経内科
	岡本 伸彦	大阪府立母子保健総合医療センター遺伝診療科
	山形 崇倫	自治医科大学小児科学
	小坂 仁	自治医科大学小児科学
	山口 清次	島根大学医学部小児科学



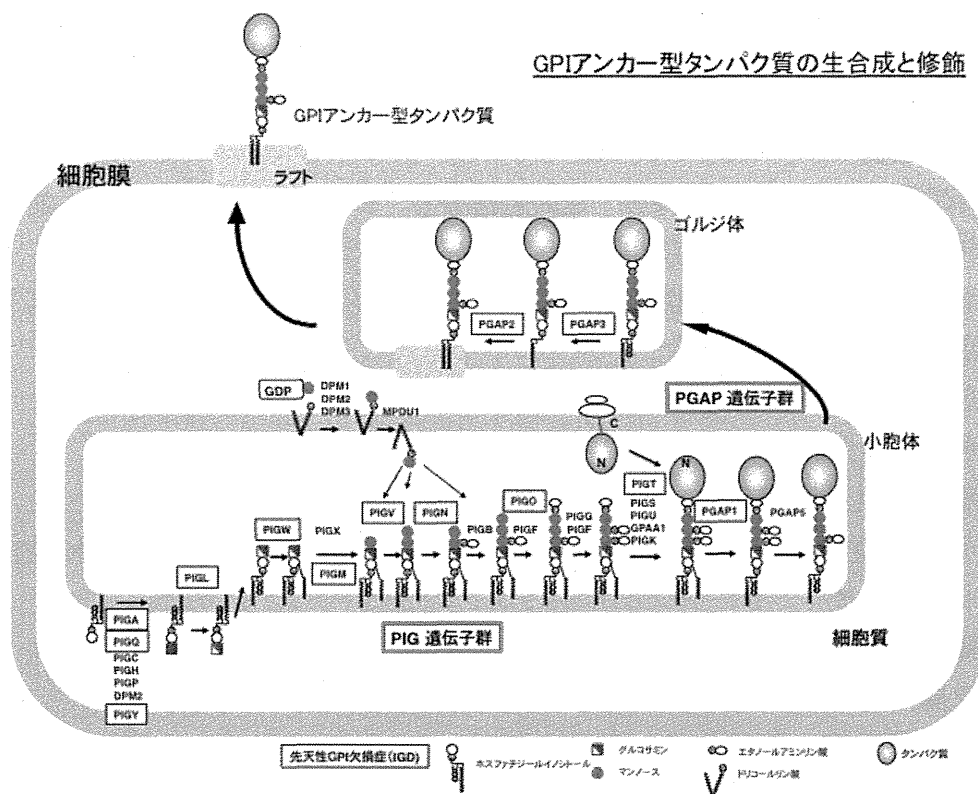
## 1.はじめに

細胞表面にはGPI (glycosyl-phosphatidyl-inositol) と呼ばれる糖脂質によって細胞膜に結合するタンパク質のグループ (GPIアンカー型タンパク質) が発現している。ほ乳類においては現在までに150種以上のGPIアンカー型タンパク質 (GPI-AP)が知られており、酵素や受容体、接着因子、補体制御因子など個体発生や神経発達、免疫機能、受精等非常に重要な働きを担っている。GPIの完全欠損では、これらのすべてのタンパク質が細胞表面に発現できないために、生存できないことがノックアウトマウスの実験で明らかになっている。図に示すようにGPI-APは細胞内の小胞体(ER)で蛋白質部分とGPI部分が別々に合成され、GPI付加シグナルを持った前駆タンパク質が、GPIトランスアミダーゼという酵素複合体に認識されてシグナルが除去されて、完成したGPIアンカーに付加される。ここまでの生合成のステップに関わる遺伝子群をPIG遺伝子と呼び、アルファベットでPIGA からPIGZまでである。タンパク質の付加後もERとゴルジ体で様々な修飾を受けて、細胞表面のラフトと呼ばれるコレステロールに富む膜上に運ばれる。この修飾に関わる遺伝子群をPGAP遺伝子と呼びPGAP1から5までである。これら27個遺伝子のいずれかに変異が起こって発症する疾患を先天性GPI欠損症 (IGD; Inherited GPI Deficiency) と呼ぶ。GPI生合成が完全欠損すると、生存できないため、患者の多くは活性が低下する部分欠損症である。現在までに27個の遺伝子のうち13個の遺伝子変異によるIGDが報告されている。2010年以降になって次々と見つかってきた疾患で、この4年間に国内で約30例、海外を含めて約100例の患者が見つかった。

## 2.疾患概念

先天性GPI欠損症 (IGD) は、狭義にはGPIアンカーの生合成、タンパク質への付加及び修飾に関係する上記の遺伝子の変異により、それらがコードするタンパク質の発現や活性の低下が起こり、細胞表面のGPIアンカー型タンパク質の発現低下や構造異常を来すことにより発症する遺伝性の疾患である。広義には上記の遺伝子以外で、GPIアンカー型タンパク質の輸送や、発現に関係する遺伝子等の変異により二次的に細胞表面のGPIアンカー型タンパク質の発現低下や輸送の異常が起こる遺伝疾患も含める。

## GPIアンカー型タンパク質の生合成と修飾



### ■ 報告されているIGD

原因遺伝子	症状
PIGA	MCAHS type2, EOEE,
PIGQ	EOEE
PIGY	Mental retardation, Seizure, Dysmorphism
PIGL	CHIME syndrome, HPMR (Mabry) syndrome
PIGW	HPMR (Mabry) syndrome, EOEE
PIGM	Thrombosis, Seizure
PIGV	HPMR (Mabry) syndrome
PIGN	MCAHS type1
PIGO	HPMR (Mabry) syndrome
PIGT	MCAHS type3
PGAP1	Mental retardation, Seizure
PGAP2	HPMR (Mabry) syndrome
PGAP3	HPMR (Mabry) syndrome

MCAHS, Multiple Congenital Anomalies Hypotonia Seizures Syndrome; EOEE, Early Onset Epileptic Encephalopathy; CHIME, Coloboma Heart defect Ichthyosiform dermatosis Mental retardation and Ear anomalies; HPMR, HyperPhosphatasia Mental Reterdation

### 3. 診断基準

#### 1) 臨床症状

周産期異常を伴わない知的障害・運動発達障害。多くはてんかんを伴い、時に家族性に見られる。他に頻度の高い症状として以下の症状がある。

- 新生児期、乳児期早期発症の難治性てんかん(大田原症候群・ウエスト症候群など)
- 顔貌異常：両眼解離・幅の広い鼻梁・長い眼裂・テント状の口・口唇、口蓋裂・耳介の形態異常
- 手指、足趾の異常：末節骨の短縮・爪の欠損、低形成
- その他の奇形：肛門、直腸の異常・無ガングリオン性巨大結腸・水腎症・心奇形など
- 難聴・眼、視力の異常
- 皮膚の異常：魚鱗癬など
- 筋緊張低下、関節拘縮、四肢の短縮

#### 2) 以下の検査所見が見られることがある。

- ① 高アルカリホスファターゼ(ALP)血症
- ② 手指・足趾のX線写真で末節骨欠損
- ③ 聴性脳幹反応(ABR)の異常
- ④ 脳MRIの拡散強調画像(DWI)にて基底核に高信号、小脳萎縮(時に年齢とともに進行する)

#### 3) 確定診断

末梢血のフローサイトメトリーによる解析で顆粒球表面のGPIアンカー型タンパク質(CD16)の低下が認められればIGDと確定する<sup>注)</sup>が、低下が認められない場合でも否定はできないので、その場合の確定診断はターゲットあるいは全エクソーム解析を用いた遺伝子診断による。GPI関連遺伝子に変異があり、その変異によりコードするタンパク質の活性低下を起こすことを機能解析で証明する。常染色体上の遺伝子の場合には両方のアレルに変異がある。GPI関連遺伝子以外の遺伝子変異の場合には、その変異によりGPIアンカー型タンパク質の輸送の異常や、発現低下が起こることを証明する。

注) 同時に採血した正常コントロールと比較する。CD16の他にCD24の発現と、FLAER(GPIアンカー型タンパク質に結合する毒素の変異体に蛍光ラベルをつけたもの)による染色も参考にする。

## 4.病型分類

### I. 顆粒球のFACSにてGPIアンカー型タンパク質(CD16)の発現低下を伴うIGD

GPI アンカー型タンパク質の発現低下に起因する共通の症状（精神運動発達の遅れ・けいれん・異常顔貌・手指の異常・難聴・ヒルシュスプルング病や腎奇形などの多臓器奇形）を示す。

- ① 高アルカリホスファターゼ血症を伴うIGD  
PIGW<sup>1</sup>, PIGV<sup>1</sup>, PIGO<sup>1</sup>, PGAP2<sup>2</sup> 欠損症など
- ② 正常アルカリホスファターゼ値のIGD  
PIGA, PIGQ, PIGL, PIGM, PIGN欠損症など
- ③ 低アルカリホスファターゼ血症を伴うIGD  
PIGT<sup>3</sup> 欠損症など

注) <sup>1</sup>:生合成後期ステップの遺伝子欠損症では小胞体にて前駆タンパク質がプロセスされた後、GPIアンカーに付加されずに分泌タンパクとして放出されるので高ALP血症を来す。<sup>2</sup>: PGAP2欠損症ではGPIアンカーの脂質リモデリング異常のためリゾ体で発現し、膜との結合が弱く細胞表面から放出されるので膜上のGPIアンカー型タンパク質の発現が減るとともに高ALP血症を来す。<sup>3</sup>: PIGT欠損症などGPIトランスアミダーゼ欠損症では、小胞体にて前駆タンパク質がプロセスされないためそのまま壊されて分泌されず膜表面の発現も低下する。重症時は骨の形成不全を示す。

### II. 顆粒球のFACSにてGPIアンカー型タンパク質(CD16)の発現低下を伴わないIGD

発現は正常であるがGPIアンカーの構造の異常により症状を来す。

- ① 高アルカリホスファターゼ血症を伴うIGD  
PGAP3<sup>1</sup> 欠損症など
- ② 正常アルカリホスファターゼ値のIGD  
PGAP1<sup>2</sup> 欠損症など

注) <sup>1</sup>: PGAP3欠損症ではGPIアンカーの脂質リモデリング異常のため細胞表面のラフトと呼ばれる特殊なドメインに局在できない。<sup>2</sup>: PGAP1欠損症では脂質部分がプロセスされない3本足で細胞表面に発現するのでリパーゼ等に抵抗性になり生理的な切断がおこらないと考えられる。