

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
総合研究報告書

先天性GPI欠損症の症例登録システムの構築と実態調査及び早期診断法の確立

研究代表者 村上良子 大阪大学微生物病研究所 寄附研究部門教授

研究要旨

先天性 GPI 欠損症 (IGD) は GPI アンカーの生合成遺伝子群の変異により重要な機能を担う GPI アンカー型蛋白質 (GPI-AP) の発現が低下し精神・運動発達遅滞やてんかん、奇形等の症状を来す。28 年度新規に 1 遺伝子、29 年度 3 遺伝子の欠損症が見つかり現在 18 種類の遺伝子変異による先天性 GPI 欠損症 (IGD) が報告されている。国内で 30 例、海外を合わせると約 200 例の報告があり、その多くに我々が関わっている。生後も病態が進行する症例もあるので効率的なスクリーニング体制を構築し、早期に的確に診断し、痙攣に有効とされているピリドキシン投与などの早期治療を行うことが患者の QOL を改善することがわかってきた。Mabry 病が IGD であることが明らかになったがさらに横隔膜ヘルニアに手指・足趾の末節骨や爪の欠損を伴う Fryns syndrome が、PIGN, PIGV 欠損症であることがわかり IGD の最重症型であると考えられる。一方では FACS で GPI-AP の発現低下を呈し IGD と診断した症例のなかに GPI 遺伝子以外を責任遺伝子とする症例が複数例見つかり IGD との関連を解析している。平成 29 年度より指定難病、平成 30 年度より小児慢性特定疾病に認定された。28 年度は研究室内での FACS 解析の標準化と業者委託の準備、29 年度には SRL 社と FACS 解析について委託研究の契約書を交わして研究を開始し、検査の標準化を行った。

研究分担者

井上徳光 独立行政法人大阪府立病院機構大阪
国際がんセンター研究所・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つなぐ糖脂質でその生合成に 27 個の遺伝子が関与する。これら GPI 遺伝子群の変異により重要な機能を担う GPI アンカー型蛋白質 (GPI-AP) の発現が低下し精神・運動発達遅滞やてんかん、奇形等の症状を来す先天性 GPI 欠損症 (IGD) となる。28 年度新規に 1 遺伝子、29 年度 3 遺伝子の欠損症が見

つかり現在 18 種類の遺伝子変異による先天性 GPI 欠損症 (IGD) が報告されている。責任遺伝子が今後も拡大する可能性があり他疾患と診断されたものも病態から IGD に分類されるものがあると予想される。IGD は症状が多彩でなのでベッドサイドでの診断が難しい。さらに生後も病態が進行する症例もあるので早期診断が必要である。疾患登録を推進して多症例の臨床像・検査所見を詳細に解析し、より鋭敏な疾患マーカーを見つけそれらを診療ガイドラインに反映させ、より早期の正確な診断を目指す。

B. 研究方法

(1) 効率的なスクリーニング体制の構築と疾患登録の運用
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スを行う。FACS で低下の見られない症例、あるいはターゲットシーケンスで責任遺伝子が同定できない場合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スを行った。今年度は阪大で 27 人の検体を FACS 解析し、そのうち 5 例で CD16b の低下を認めた。遺伝子解析により PIGO 欠損症、PIGT 欠損症の新規例を診断しえた。他の症例は全エクソーム解析中である。さらに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を作成したのでの患者登録を進めている。また IGD 啓発への取り組みとして平成 29 年度で 3 回目となる患者会を毎年秋に開催しており、をの際に研究協力者や分担者が集まって意見交換を行っている。

(2) FACS 検査の業者委託と標準化

平成 29 年度より指定難病、30 年度より小児慢性特定疾病に認定された。スクリーニングに用いる顆粒球の CD16 の発現量を測定する FACS 解析をベッドサイドで行えるよう SRL 社に委託し、患者検体のみで判定できるようカットオフ値を設定する試験運用を施行した。CD16 発現は、通常臨床検査では、陽性細胞の比率のみしか検討されていないため、発現量を検討するには、システム構築が必要である。そこで、検査会社と共同で、正常コントロールを使用せずに解析できる CD16 発現低下解析システムの構築を行った。

(3) 疾患マーカーの検索

マーカーとなりうる血清 GPI-AP としては、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、時期変動も大きく、小児期では対照でも比較的高値のため、感度・特異度が低い。IGD ではアルカリホスファターゼの発現低下に由来する、ビタミン B6 の取り込み低下による代謝異常が起きていると考えられ、その測定システムを確立した。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 B6 の末梢血および髄液中の量、ビタミン B1 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、研究代表者と共同で、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。

(倫理面への配慮)

診断に遺伝子解析を伴うので、各施設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。

C. 研究結果

(1) 効率的なスクリーニング体制の構築と疾患登録の運用

28 年度は 30 例。29 年度は 27 例のフローサイトメトリー解析を行い、合計 10 人で CD16 の明らかな低下を認め、IGD と診断した。うち 5 人が遺伝子解析により責任遺伝子が同定でき、他の症例については現在横浜市立大学にて全エク

ソーム解析を施行中であるが、まだ責任遺伝子が判明していない。また海外との共同研究により世界で初めて PIGC 欠損症、PIGP 欠損症、PIGH 欠損症、GPAA1 欠損症を報告した。日本で症例数が多い PIGO 欠損症について、変異 PIGO の活性低下の度合いと患者の臨床症状の重症度が相関すること、また同じ GPI 生合成遺伝子の中でも PIGA 欠損症と PIGO 欠損症では共通の症状以外にそれぞれ特徴的な症状があることを報告した。また最近では GPI pathway 以外の遺伝子変異による IGD も見つかり、他の疾患とオーバーラップする症例も今後見つかると思われる。IGD と判明している Mabry 病に加え横隔膜ヘルニアに手指・足趾の末節骨や爪の欠損を伴う Fryns syndrome が、PIGN, PIGV 欠損症であることがわかり IGD の最重症型であると考えられる。一方では FACS で GPI-AP の発現低下を呈し IGD と診断した症例のなかに GPI 遺伝子以外を責任遺伝子とする症例が複数例見つかり IGD との関連を解析している。疾患登録により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。

(4) FACS 検査の業者委託と標準化

SRL 社と委託契約を結び、プロトコルを作成して、患者検体のみの CD16 の発現量でカットオフ値を決め、病的な低下を判定するシステムを構築した。岡山大学小児神経科、静岡てんかん・神経医療センター、小児総合医療センター、大阪大学小児科、母子保健センターの協力を得て以下のカテゴリーに合致する症例について SRL 社による CD16 の発現解析を施行した。

必須条件 中等度以上の知的障害（と主治医が主観的に感じている人）

条件 1 明らかな他の原疾患がない難治性てんかん

条件 2 体幹低緊張

条件 3 多発奇形（口唇口蓋裂、Hirschsprung 病、鎖肛、腎奇形、尿路奇形、股関節脱臼）
条件 1 - 3 は、重複していればなお良いですが、1 つだけでも良い。

コントロール検体 46、患者検体 52 例で CD16 の平均蛍光強度 40000 以下の 5 人を暫定的に IGD 疑いとした。集積した結果をもとに統計処理を行いカットオフ値を求めると同時に多施設間での検査の標準化も予定している。

(3) 疾患マーカーの検索

まずヒト神経細胞を使ったビタミン B6 誘導体濃度の測定系を北海道医療大学との共同研究で確立したので、今後この系を利用して最も鋭敏なマーカーを検索する予定である。また FOLR1 と FOLR2 が特異的に IGD で上昇していたので ALP 値と組み合わせて疾患マーカーになることがわかった。現在の全エクソーム解析では、診断確定までに数か月を待たねばならないこともあるが、血清 FLOR2、FLOR1 は多くの施設で測定可能である。先天性 GPI 欠損症を早期に見落としなく診断し、ビタミン B6 や葉酸の治療を試みることは、予後改善につながる可能性があり、正確で迅速な診断法を確立することは重要である。

D. 考察

疾患マーカーの検索のためには症例数を増やす必要があるが、希少疾患であるので難しい。全国規模の調査研究が必要である。FACS 解析を SRL 社に委託し、集積した今回の結果でカットオフ値が決まるので、このシステムを使ってさらに調査研究を進めたいと考えている。また AMED が推進している IRUD との連携を図る必要がある。遺伝子解析から診断をするシステムが複数走り、診断がついても、その疾患の専門家である政策班に知らされていない。データシェアリングのシステムが早く構築されることを期待している。

また連携する AMED 班がなく、疾患モデルや患者由来の iPS 細胞ができているが、それらを使った基礎研究ができないので新規治療法や診断法の開発について進められていない。今後、採択されるよう努力する。

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 B₆ (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.
- Knaus A, Awaya T, Helbig I, Afawi Z, Pendziwiat M, Abu-Rachma J, Thompson MD, Cole DE, Skinner S, Annese F, Canham N, Schweiger MR, Robinson PN, Mundlos S, Kinoshita T, Munnich A, Murakami Y, Horn D, Krawitz PM. Rare Noncoding Mutations Extend the Mutational Spectrum in the PGAP3 Subtype of Hyperphosphatasia with Mental Retardation Syndrome. Hum Mutat. 2016 Aug;37(8):737-44.
- Hogrebe M, Murakami Y, Wild M, Ahlmann M, Biskup S, Hörtnagel K, Grüneberg M, Reunert J, Linden T, Kinoshita T, Marquardt T. A novel mutation in PIGW causes glycosylphosphatidylinositol deficiency without hyperphosphatasia. Am J Med Genet A. 2016 Dec;170(12):3319-3322.
- Edvardson S, Murakami Y, Nguyen TT, Shahrou M, St-Denis A, Shaag A, Damseh N, Le Deist F, Bryceson Y, Abu-Libdeh B, Campeau PM, Kinoshita T, Elpeleg O. Mutations in the phosphatidylinositol glycan C (*PIGC*) gene are associated with epilepsy and intellectual disability. J Med Genet. 2017 Mar;54(3):196-201
- Lee GH, Fujita M, Takaoka K, Murakami Y, Fujihara Y, Kanzawa N, Murakami KI, Kajikawa E, Takada Y, Saito K, Ikawa M, Hamada H, Maeda Y, Kinoshita T. A GPI processing phospholipase A2, PGAP6, modulates Nodal signaling in embryos by shedding CRIPTO. J Cell Biol. 2016 Dec 5;215(5):705-718.
- Kolicheski AL, Johnson GS, Mhlanga-Mutangadura T, Taylor JF, Schnabel RD, Kinoshita T, Murakami Y, O'Brien DP. A homozygous PIGN missense mutation in Soft-Coated Wheaten Terriers with a canine paroxysmal dyskinesia. Neurogenetics. 2017 Jan;18(1):39-47.

- Ihara S, Nakayama S, Murakami Y, Suzuki E, Asakawa M, Kinoshita T, Sawa H. PIGN prevents protein aggregation in the endoplasmic reticulum independently of its function in the GPI synthesis. *J Cell Sci.* 2017 Feb 1;130(3):602-613.
- Pagnamenta AT, Murakami Y, Taylor JM, Anzilotti C, Howard MF, Miller V, Johnson DS, Tadros S, Mansour S, Temple IK, Firth R, Rosser E, Harrison RE, Kerr B, Popitsch N; DDD Study, Kinoshita T, Taylor JC, Kini U. Analysis of exome data for 4293 trios suggests GPI-anchor biogenesis defects are a rare cause of developmental disorders. *Eur J Hum Genet.* 2017 Jun;25(6):669-679.
- Johnstone DL, Nguyen TT, Murakami Y, Kernohan KD, Tétreault M, Goldsmith C, Doja A, Wagner JD, Huang L, Hartley T, St-Denis A, le Deist F, Majewski J, Bulman DE; Care4Rare Canada Consortium, Kinoshita T, Dyment DA, Boycott KM, Campeau PM. Compound heterozygous mutations in the gene PIGP are associated with early infantile epileptic encephalopathy. *Hum Mol Genet.* 2017 May 1;26(9):1706-1715.
- Tanigawa J, Mimatsu H, Mizuno S, Okamoto N, Fukushi D, Tominaga K, Kidokoro H, Muramatsu Y, Nishi E, Nakamura S, Motooka D, Nomura N, Hayasaka K, Niihori T, Aoki Y, Nabatame S, Hayakawa M, Natsume J, Ozono K, Kinoshita T, Wakamatsu N, Murakami Y. Phenotype-genotype correlations of PIGO deficiency with variable phenotypes from infantile lethality to mild learning difficulties. *Hum Mutat.* 2017 Jul;38(7):805-815..
- Kohashi K, Ishiyama A, Yuasa S, Tanaka T, Miya K, Adachi Y, Sato N, Saitsu H, Ohba C, Matsumoto N, Murakami Y, Kinoshita T, Sugai K, Sasaki M. Epileptic apnea in a patient with inherited glycosylphosphatidylinositol anchor deficiency and PIGT mutations. *Brain Dev.* 2018 Jan;40(1):53-57.
- Nguyen TTM, Murakami Y, Sheridan E, Ehresmann S, Rousseau J, St-Denis A, Chai G, Ajeawung NF, Fairbrother L, Reimschisel T, Bateman A, Berry-Kravis E, Xia F, Tardif J, Parry DA, Logan CV, Diggle C, Bennett CP, Hattingh L, Rosenfeld JA, Perry MS, Parker MJ, Le Deist F, Zaki MS, Ignatius E, Isohanni P, Lönnqvist T, Carroll CJ, Johnson CA, Gleeson JG, Kinoshita T, Campeau PM. Mutations in GPAA1, Encoding a GPI Transamidase Complex Protein, Cause Developmental Delay, Epilepsy, Cerebellar Atrophy, and Osteopenia. *Am J Hum Genet.* 2017 Nov 2;101(5):856-865.
- Liu YS, Guo XY, Hirata T, Rong Y, Motooka D, Kitajima T, Murakami Y, Gao XD, Nakamura S, Kinoshita T, Fujita M. N-Glycan-dependent protein folding and endoplasmic reticulum retention regulate GPI-anchor processing. *J Cell Biol.* 2018 Feb 5;217(2):585-599.

- Hirata T, Mishra SK, Nakamura S, Saito K, Motooka D, Takada Y, Kanzawa N, Murakami Y, Maeda Y, Fujita M, Yamaguchi Y, Kinoshita T. Identification of a Golgi GPI-N-acetylgalactosamine transferase with tandem transmembrane regions in the catalytic domain. *Nat Commun.* 2018 Jan 26;9(1):405.
- Mogami Y, Suzuki Y, Murakami Y, Ikeda T, Kimura S, Yanagihara K, Okamoto N, Kinoshita T. Early infancy-onset stimulation-induced myoclonic seizures in three siblings with inherited glycosylphosphatidylinositol (GPI) anchor deficiency. *Epileptic Disord.* 2018 Feb 1;20(1):42-50.
- Pagnamenta AT, Murakami Y, Anzilotti C, Titheradge H, Oates AJ, Morton J; DDD Study, Kinoshita T, Kini U, Taylor JC. A homozygous variant disrupting the PIGH start-codon is associated with developmental delay, epilepsy, and microcephaly. *Hum Mutat.* 2018 Mar 23. doi: 10.1002/humu.23420. [Epub ahead of print].
- Ohashi, T., Aoki, M., Tomita, H., Akazawa, T., Sato, K., Kuze, B., Mizuta, K., Hara, A., Nagaoka, H., Inoue, N., and Ito, Y. M2-like macrophage polarization in high lactic acid-producing head and neck cancer *Cancer Sci* 108(6): 1128-1134, 2017
- Roy, N., Ohtani, K., Hidaka, Y., Amano, Y., Matsuda, Y., Mori, K., Hwang, I., Inoue, N., Wakamiya, N. Three pentraxins C-reactive protein, serum amyloid p component and pentraxin 3 mediate complement activation using Collectin CL-P1 *Biochim Biophys Acta - General Subjects* 2017, 861(2), 1-14.
- 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 - General Subjects* 2016, 1860(6), 1118-1128.
- Nakanishi, K., Kukita, Y., Segawa, H., Inoue, N., Ohue, M., Kato, K. Characterization of the T cell receptor beta chain repertoire in tumor infiltrating lymphocytes *Cancer Med.* 2016, 5(9), 2513-2521
- Kojima-Kita, K., Kuramochi-Miyagawa, S., Ogonuki, N., Ogura, A., Hasuwa, H., Akazawa, T., Inoue, N., Nakano, T. MIWI2 as an effector of DNA methylation and gene silencing in embryonic male germ cells *Cell Rep.* 2016, 16(11), 2819-2828.
- Yukitoshi Takahashi, Takashi Matsudaira, Hitoshi Nakano, Hirosato Nasu, Hitoshi Ikeda, Kentaro Nakaoka, Rumiko Takayama, Masayasu Oota, Immunological studies of cerebrospinal fluid from patients with CNS symptoms after human papillomavirus vaccination, *Journal of Neuroimmunology*, 2016; 298: 71-78.
- Akihiko Miyauchi, Yukifumi Monden, Hitoshi Osaka, Yukitoshi Takahashi, Takanori Yamagata, A case of anti-NMDAR encephalitis presented hypotensive shock during plasma exchange, *Brain & Development*, 2016;

- 38(4): 427-430.
- Yoshiaki Yamamoto, Kiyohito Terada, Yukitoshi Takahashi, Katsumi Imai, Yoshiyuki Kagawa, Yushi Inoue, Influence of antiepileptic drugs on serum lipid levels in adult epilepsy patients, *Epilepsy Research*, 2016; 127: 101-106.
 - Tatsuo Mori, Yukitoshi Takahashi, Nami Araya, Taikan Oboshi, Hirokazu Watanabe, Kazuki Tsukamoto, Tokito Yamaguchi, Shinsaku Yoshitomi, Hirosato Nasu, Hiroko Ikeda, Hideyuki Otani, Katsumi Imai, Hideo Shigematsu, Yushi Inoue, Antibodies against peptides of NMDA-type GluR in cerebrospinal fluid of patients with epileptic spasms, *European Journal of Paediatric Neurology*, 2016; 20: 865-873.
 - Takashi Matsudaira, Yukitoshi Takahashi, Kazumi Matsuda, Hitoshi Ikeda, Keiko Usui, Tomokazu Obi, Yushi Inoue, Cognitive dysfunction and regional cerebral blood flow changes in Japanese females following human papillomavirus vaccination, *Neurology and Clinical Neuroscience*, 2016; 4(6): 220-227.
 - Kazuyuki Inoue, Yoshiaki Yamamoto, Eri Suzuki, Toshiki Takahashi, Akiko Umemura, Yukitoshi Takahashi, Katsumi Imai, Yushi Inoue, Keita Hirai, Daiki Tsuji, Kunihiko Itoh, Factors that influence the pharmacokinetics of lamotrigine in Japanese patients with epilepsy, *Eur J Clin Pharmacol.* 2016; 72(5): 555-562.
 - Mori T, Imai K, Oboshi T, Fujiwara Y, Takeshita S, Saitsu H, Matsumoto N, Takahashi Y, Inoue Y. Usefulness of ketogenic diet in a girl with migrating partial seizures in infancy. *Brain & Development*, 2016; 38(6): 601-604.
 - Yuko Sato, Yurika Numata-Uematsu, Mitsugu Uematsu, Atsuo Kikuchi, Tojo Nakayama, Yosuke Kakisaka, Tomoko Kobayashi, Naomi Hino-Fukuyo, Hiroyoshi Suzuki, Yukitoshi Takahashi, Yoshiaki Saito, Naoyuki Tanuma, Masaharu Hayashi, Masaki Iwasaki, Kazuhiro Haginoya, Shigeo Kure, Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures: Pathological findings and a new therapeutic approach using tacrolimus, *Brain & Development*, 2016; 38(8): 772-776.
 - Yoshiaki Yamamoto, Yukitoshi Takahashi, Katsumi Imai, Yoshiyuki Kagawa, Yushi Inoue, Effect of CYP inducers/inhibitors on the topiramate concentration: Clinical value of therapeutic drug monitoring, *Ther. Drug Monit.* 2017; 39: 55–61.
 - Hidenori Kido, Osamu Kano, Asami Hamai, Hiroyuki Masuda, Yutaka Fuchinoue, Masaaki Nemoto, Chiaki Arai, Teppei Takeda, Fumihito Yamabe, Toshihiro Tai, Mizuki Kasahara, Kenichi Suzuki, Nobuyuki Shiraga, Sota Sadamoto, Megumi Wakayama, Yukitoshi Takahashi, Yasuo Iwasaki, Kazutoshi Shibuya, Yoshihisa Urita, Kikuchi-Fujimoto disease (histiocytic necrotizing lymphadenitis) with atypical encephalitis and painful testitis: a case report, *BMC Neurology*

2017 17:22.

- Kimizu T, Takahashi Y, Oboshi T, Horino A, Koike T, Yoshitomi S, Mori T, Yamaguchi T, Ikeda H, Okamoto N, Nakashima M, Saitsu H, Kato M, Matsumoto N, Imai K., A case of early onset epileptic encephalopathy with de novo mutation in SLC35A2: Clinical features and treatment for epilepsy, *Brain & Development*, 2017; 39: 256-260.
- Ryuki Matsuura, Shin-ichiro Hamano, Satoru Ikemoto, Yuko Hirata, Kotoko Suzuki, Kenjiro Kikuchi, Yukitoshi Takahashi, Epilepsy with myoclonic atonic seizures and chronic cerebellar symptoms associated with antibodies against glutamate receptors N2B and D2 in serum and cerebrospinal fluid, *Epileptic disorders*, 2017; 19(1): 94-98.
- Yuki Nagasako, Yasuhisa Sakurai, Izumi Sugimoto, Yukitoshi Takahashi, Keiko Tanaka, Subacute lobar encephalitis presenting as cerebellar ataxia and generalized cognitive impairment with positive anti-glutamate receptor antibodies, *Neurology and Clinical Neuroscience*, in press.
- Yamaguchi Y, Torisu H, Kira R, Ishizaki Y, Sakai Y, Sanefuji M, Ichiyama T, Oka A, Kishi T, Kimura S, Kubota M, Takanashi J, Takahashi Y, Tamai H, Natsume J, Hamano S, Hirabayashi S, Maegaki Y, Mizuguchi M, Minagawa K, Yoshikawa H, Kira J, Kusunoki S, Hara T, A Nationwide Survey of Pediatric Acquired Demyelinating Syndromes in Japan, *Neurology*, in press.
- John C Kingswood, Guillaume B d'Augères, Elena Belousova, José C Ferreira, Tom Carter, Ramon Castellana, Vincent Cottin, Paolo Curatolo, Maria Dahlin, Petrus J de Vries, Martha Feucht, Carla Fladrowski, Gabriella Gislimberti, Christoph Hertzberg, Sergiusz Jozwiak, John A Lawson, Alfons Macaya, Rima Nabbout, Finbar O'Callaghan, Mirjana P Benedik, Jiong Qin, Marques Ruben, Valentin Sander, Matthias Sauter, Yukitoshi Takahashi, Renaud Touraine, Sotiris Youroukos, Bernard Zonnenberg, Anna C Jansen on behalf of TOSCA consortium and TOSCA investigators, Tuberous Sclerosis registry to increase disease Awareness (TOSCA) – baseline data on 2093 patients, *Orphanet Journal of Rare Diseases*, in press.
- Ikura T, Katsuse O, Chiba Y, Takahashi Y, Fujishiro H, Kamada A, Saito T, Hirayasu Y. Evaluation of titers of antibodies against peptides of subunits NR1 and NR2B of glutamate receptor by enzyme-linked immunosorbent assay in psychiatric patients with anti-thyroid antibodies. *Neurosci Lett*. 2016 Aug 15; 628: 201-6. doi: 10.1016/j.neulet.2016.06.028. Epub 2016 Jun 16.
- Gon J, Takehisa Y, Yada Y, Kishi Y, Oshima E, Takahashi Y, Takaki M. Encephalitis With Antibodies to GluN2B During Administration of Clozapine. *Clin Neuropharmacol*, in press.

- Toshihiro Jogamoto, Yoshiaki Yamamoto, Mitsumasa Fukuda, Yuka Suzuki, Katsumi Imai, Yukitoshi Takahashi, Yushi Inoue, Yoko Ohtsuka, Add-on stiripentol elevates serum valproate levels in patients with or without concomitant topiramate therapy, *Epilepsy Research*, in press.
- Taku Omata, Kazuo Kodama, Yoshimi Watanabe, Yukiko Iida, Yoshiaki Furusawa, Akiko Takashima, Yukitoshi Takahashi, Hiroshi Sakuma, Keiko Tanaka, Katsunori Fujii, and Naoki Shimojo, Ovarian Teratoma Development after Anti-NMDA Receptor Encephalitis Treatment, *Brain & Development*, in press.
- Shin-Seok Lee, D. Park, Y. Takahashi, J. Kang, Y. Yim, J. Kim, J. Lee, K. Lee, J. Lee, S. Lee, Anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibodies are associated with fibromyalgia in patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study, *Clinical and Experimental Rheumatology*, in press.
- Oikawa Y, Okubo Y, Numata-Uematsu Y, Aihara Y, Kitamura T, Takayanagi M, Takahashi Y, Kure S, Uematsu M, Initial vasodilatation in a child with reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *J Clin Neurosci*. 2017 Feb 10. pii: S0967-5868(16)31065-7. doi: 10.1016/j.jocn.2017.01.010. [Epub ahead of print]
- 四家達彦、高橋幸利、木村暢佑、今井克美、山下行雄、山本俊至、高橋孝雄、治療戦略の変更により ADL を改善し得た CDKL5 異常症による難治性てんかんの女児例、脳と発達、2017 ; 49 : 28-31.
- 西口奈菜子、里龍晴、原口康平、井上大嗣、渡邊聖子、渡邊嘉章、高橋幸利、森内浩幸、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の補助診断法としての脳血流シンチグラフィの有用性、脳と発達、2017 ; 49 : 46-50.
- 東本和紀、高橋幸利、高山留美子、Rufinamide が長期に奏功している Lennox-Gastaut 症候群の 3 小児例、脳と発達、2017 ; 49 : 54-56.
- 山本路華、古谷剛、高橋幸利、羽鳥浩三、N-Methyl-D-Aspartate 型グルタミン酸受容体抗体陽性脳炎患者の一例における、認知機能の回復過程とリハビリテーション経過、*運動障害* 2016 ; 26(2): 91-98.
- 金子知香子、ノーシャリナ・シェークスピア、土屋真理夫、久保仁、山本梯司、片山宗一、高橋幸利、NMDA 型 GluR サブユニット抗体陽性脳炎 5 症例の臨床的解析、*Brain and Nerve*, 2016;68(9):1099-1107.
- 元木崇裕、中川栄二、小一原玲子、高橋幸利、竹下絵里、石山昭彦、齋藤貴志、小牧宏文、須貝研司、佐々木征行、免疫グロブリン治療が奏功したてんかん性脳症例、脳と発達、2016;48(4):277-281.
- 千葉悠平、勝瀬大海、齋藤知之、須田顕、鎌田鮎子、伊倉崇浩、阿部紀絵、戸代原奈央、山口博行、佐藤由佳、高橋幸利、平安良雄、慢性自己免疫性脳炎を疑った際の検査、治療についての取り組みの紹介、*精神科治療学*、印刷中。
- 月田和人、下竹昭寛、中谷光良、高橋幸利、池田昭夫、高橋良輔、辺縁系脳炎で発症した神経梅毒の 1 例、*臨床神経*、印刷中。
- 学会発表
- 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---口頭 村上良子、木下タロウ 第 56 回日本小児神経学会学術集会 2016.5.29 国内
- 第 68 回日本臨床化学会近畿支部例会 2016 年 7 月 9 日 **特別講演**「補体関連の遺伝子異常についてー補体制御因子の異常を中心にー」 国内
 - Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria caused by PIGT mutations; Atypical PNH, (Poster) Yoshiko Murakami, Norimitsu Inoue, Michi Kawamotoi, Nobuo Kohara, Taroh Kinoshita The 26th International Complement Workshop (XXVI ICW) 2016.9.5 国内
 - 第78回日本血液学会学術集会 2016年10月14日 村上良子 **教育講演**「PNHの発症機序」国内
 - Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria caused by PIGT mutations; Atypical PNH, ポスター Yoshiko Murakami, Norimitsu Inoue, Michi Kawamotoi, Nobuo Kohara, Taroh Kinoshita 58th ASH Annual Meeting and Exposition 2016.12.2 San Diego, USA. 海外
 - A CRISPR forward genetic screen for GPI-GalNAc-galactosyltransferase
○王 宜成、平田哲也、村上良子、前田裕輔、木下タロウ
第 18 回 関西グライコサイエンスフォーラム 2017-5-13 国内
 - 新規の先天性 GPI 欠損症、PIGB 欠損症について ○村上良子、亀井 淳、宮武聡子、赤坂真奈美、輿水江里子、荒谷菜摘、水無瀬 学、松本直通、木下タロウ
第 59 回日本小児神経学会学術集会 2017-6-15~17 日 1 国内
 - B3GALT4 は GPI アンカー側鎖のガラクトースをも転移する 王宜成、平田哲也、村上良子、前田裕輔、○木下タロウ
第 36 回日本糖質学会年会 2017-7-19~21 旭川市民文化会館 国内
 - PGAP4 の糖転移酵素ドメインに挿入された二つの膜貫通領域は糖脂質 GPI の認識に関与しうる ○平田哲也、Sushil Kumar Mishra、中村昇太、齋藤一伸、元岡大祐、高田洋子、神澤範之、村上良子、前田裕輔、藤田盛久、山口芳樹、木下タロウ
第 36 回日本糖質学会年会 017-7-19~21 国内
 - PGAP6 による GPI アンカー型タンパク質の選択的切断に関する認識領域の解析
イゴンヒ、藤田盛久、中西秀樹、村上良子、前田裕輔、木下タロウ
第 36 回日本糖質学会年会 2017-7-19~21 旭川市民文化会館 国内
 - PIGT-PNH 患者における自己炎症メカニズムの解明
その 1 患者検体からの検討
○村田祥吾、村上良子、大里幸真子、植田康敬、西村純一、井上徳光、川本未知、幸原伸夫、木下タロウ
第 54 回日本補体学会学術集会 1017-9-1~2 国内
 - PIGT-PNH 患者における自己炎症メカニズムの解明
その 2 ヒト単球細胞株での解析
○大里幸真子、村上良子、村田祥吾、植田康敬、西村純一、金倉 譲、木下タロウ
第 54 回日本補体学会学術集会 1017-9-1~2 国内
 - B3GALT4 はグリコシルホスファチジルイノシトールの側鎖にガラクトースを転移する
○王 宜成、平田 哲也、村上 良子、前田 裕輔、木下 タロウ

生命科学系学会合同年次会

(ConBio2017) 2017-12-6~9 国内

- Inherited GPI deficiency: our recent progress ○Yoshiko Murakami, Y. Shimmyo, T. Sunabori, Y. Yoshioka, M. Koike and Taroh Kinoshita, 2018 SBP Rare Disease Day Symposium CDG Family Conference February 23-25 2018 San Diego CA 海外
- がんが放出する乳酸によるヒストン修飾制御機構, 口頭, 井上徳光, 赤澤隆 第20回がん免疫学会, 2016/7/29, 国内
- ●補体関連疾患に対する網羅的な補体検査システムの構築, 口頭, 井上徳光、日高義彦、大谷克城、大塚泰史、澤井俊宏、宮田敏行、大澤勲、岡田秀親、木下タロウ、関根英治、塚本浩、中尾実樹、水野正司、村上良子、堀内孝彦、若宮伸隆 第54回日本補体学会学術集会、2017/9/2 国内
- 補体関連疾患に対する網羅的な補体検査システムの構築 口頭, 井上徳光、日高義彦、大谷克城、大澤勲、岡田秀親、木下タロウ、関根英治塚本浩、中尾実樹、水野正司、村上良子、堀内孝彦、若宮伸隆 第1回日本免疫不全・自己炎症学会学術集会、東京、2018/1/21 国内
- Application of CR4-targeting antitumor immunoadjuvant for an advanced dendritic cell therapy (Poster) Akazawa, T., Sugiura, K., Inaba, T., Inoue, N. XXVI International Complement Workshop 2016/9/6 Kanazawa, Japan
- Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria caused by PIGT mutations: Atypical PNH (Poster) Murakami, Y., Inoue, N., Kawamotoi, M., Kohara, N., Kinoshita, T. XXVI International Complement Workshop 2016/9/6 Kanazawa, Japan
- Collectin CL-P1 is involved in C-reactive protein-mediated complement activation (Poster) Roy, N., Ohtani, K., Yasuyuki Matsuda, Y., Kenichiro Mori, K., Hwang, I, Suzuki, Y., Inoue, N., Wakamiya, N. XXVI International Complement Workshop 2016/9/6 Kanazawa, Japan
- Establishment of a comprehensive complement examination system for complement-related diseases by the Japanese Association for Complement Research (Poster) Hidaka, Y., Inoue, N., Ohtsuka, Y., Sawai, T., Miyata, T., Osawa, I., Okada, H., Kinoshita, T., Sekine, H., Takahashi, M., Tsukamoto, H., Nakao, M., Nonaka, M., Matsushita, M., Yamamoto, T., Horiuchi, T., Wakamiya N. XXVI International Complement Workshop 2016/9/6 Kanazawa, Japan
- Establishment of a comprehensive complement examination system for complement-related diseases by the Japanese Association for Complement Research (JACR)
- Hidaka, Y., Inoue, N., Ohtsuka, Y., Sawai, T., Miyata, T., Ohsawa, I., Ohtani, K., Okada, H., Kinoshita, T., Sekine, H., Tsukamoto, H., Nakao, M., Mizuno, M., Murakami, Y., Horiuchi, T., Wakamiya, N.
- 16th European Meeting on Complement in Human Disease, Copenhagen, Denmark, Sep. 8-12, 2017
- Yukitoshi Takahashi, Early clinical diagnosis & evidence for treatment in immune-mediated encephalitis with antibodies to NMDA-type GluRs, The 18

th Annual Meeting of Infantile Seizure Society, July 1-3, 2016, Tokyo.

- Yukiotoshi Takahashi, Akiko Oota, Yushi Inoue, Jun Tohyama, Hiroshi Fujita, Nishizato Chizuru, Jyunya Takahashi, Shigeki Tanaka, Nagao Masayoshi, Shiraga Hiroshi, Hideo Kaneko, Yasuko Sawai, West syndrome NHO-Japan 342 ACTH cases study: Developmental outcome of the initial ACTH therapy, 第 58 回日本小児神経学会、2016 年 6 月 2-5 日、東京.
- 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、村上良子、木下タロウ、井上徳光、九鬼一郎、鈴木保宏、谷河純平、田中総一郎、高山留美子、血清 GPI アンカー蛋白定量による先天性 GPI 欠損症スクリーニング、第 58 回日本小児神経学会学術集会、2016 年 6 月 3-5 日 東京.
- 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：発作時脳波・SPECT を主体に、第 58 回日本小児神経学会、2016 年 6 月 2-5 日、東京.

- 高橋幸利、太田晶子、井上有史、遠山潤、藤田浩史、池田ちづる、高橋純哉、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: 結節性硬化症 27 症例、第 9 回日本てんかん学会東海・北陸地方会、2016 年 7 月 9 日、福井.

H .知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当無し
- 3.その他
該当無し