

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」に関する研究

平成 26 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 村上良子

平成 27 ( 2015 ) 年 5 月

## 目 次

### I. 総括研究報告

- 「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

### II. 分担研究報告

1. 先天性 GPI 欠損症の疾患マーカーの検索  
診療ガイドラインの作成と臨床情報のデータベース化----- 11  
井上 徳光
2. 先天性 GPI 欠損症のスクリーニング状況----- 15  
高橋 幸利

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表----- 23

### IV. 研究成果の刊行物・別刷----- 33

# 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））

## 総括研究報告書

「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) が見つかっている。末梢血のフローサイトメトリー検査でスクリーニング可能であり、GPI アンカー関連遺伝子 27 個のターゲットエクソーム解析で変異遺伝子を同定し、それぞれの遺伝子の欠損細胞株を利用した機能解析により責任遺伝子であるかどうかで確認できる。さらに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。今年度は 41 例の FACS 解析を行い、遺伝子解析により PIGO, PIGN, PIGT, PIGA 欠損症が新たに見つかった。疾患ホームページが完成したので、さらなる症例の集積と新たな疾患マーカーの検索を進め、診断基準の制定と診療ガイドラインの作成を進めている。

### 研究分担社

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

不明の精神発達障害や難治性てんかん患者から多くの IGD 患者を診断し、患者情報を集積し鋭敏な疾患マーカーを検索する。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

### 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・ヒルシュブルング病等の腸管奇形、魚鱗癖等広範な症状を示す。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を作成する。末梢血のフローサイトメトリー解析 (FACS) でスクリーニングを行い原因

### 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クエンス、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クエンスを行った。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開始した。

#### (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診療ガイドラインの草稿を作成し、完成した疾患ホームページに掲載している。ホームページには今までに明らかになつ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。

#### (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

今年度は国内から 41 例のフローサイトメトリー解析を行い、全エクソーム解析による判明例を加えると遺伝子解析により PIGO, PIGN, PIGT, PIGA, PIGL 欠損症が新たに見つかった。また海外との共同研究により世界で初めて PGAPQ 欠損症、PGAP1 欠損症を報告した。PIGQ 欠損症は早期発症型てんかん性脳症である大田原症候群の症例から見つかっている。PGAP1 欠損症では細胞表面の GPI-AP の発現量は低下しないが、イノシトールにアシル基が付いた異常な構造で発現するので正常では切断される細菌由来の PIPLC (Phosphatidylinositol-specific phospholipase C) 处理に抵抗性になることで血球のFACS 解析による確認が可能である。重度の精神運動発達障害を呈し、てんかんを認めたが活性がほとんどなくとも生存可能で多発奇形はみとめられなかつた。このように IGD はどの pathway のどのステップ

の遺伝子変異か、また活性低下の程度によっても非常にプロードな症状を呈する。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の構築を開始し、まずエクセルベースで患者情報を収集する準備をしている。

(2) 診療ガイドライン、疾患ホームページの作成  
11月の本研究班の会議で、日本小児神経学会の会員と交流を持ち、学会と交流を持って進める事等を議論した。国内患者の詳細な観察をもとに診療ガイドラインの草稿を作成し、完成した疾患ホームページに掲載している。  
(<http://igd.biken.osaka-u.ac.jp/>)

### 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る。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。現在は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<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

- 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. Nababout, 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
  - 2. 学会発表
    - 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、シンポジオン、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、栗屋智就、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

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

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

診療ガイドラインの作成と臨床情報のデータベース化

研究分担者 井上 徳光  
地方独立行政法人大阪府立成人病センター研究所部門長

研究要旨

先天性 GPI 欠損症 (IGD) のてんかん発作のコントロールに、ビタミン B6 が有効である症例があるため、原因不明の知的障害やてんかんを持つ患者から、IGD を鑑別診断する事は極めて重要である。私たちは、研究代表者と共に今回、研究開発代表者と共に、診断のガイド作成、ホームページ作成による疾患の啓発、疾患データベースの作成を行ってきた。

A . 研究目的

先天性 GPI 欠損症 (IGD) を、今まで原因不明とされてきた知的障害、運動発達障害、てんかんをきたす疾患から鑑別診断することは、ビタミン B6 投与が、IGD の難治性てんかん発作のコントロールに有効な症例がある事から、極めて重要である。しかし、IGD の原因遺伝子が少なくとも 27 遺伝子存在するにもかかわらず、まだ、その症例数は 20 例程で、未だ診断されず、てんかん発作がコントロールできずに苦しんでいる患者が存在すると予想される。また、症例数が限られ、遺伝子異常の程度やステップにより、症状や重症度が異なる為に、多くの知的障害、運動発達障害、てんかんをきたす疾患から、IGD を疑う症例を見つけ出すのは、容易ではない。そこで、私たちは、研究開発代表者と共に、IGD に遭遇する多くの小児科医に本疾患を知ってもらえるようにすると共に、IGD を正しく診断してもらえるよう診断方法を開発する事を目的とする。その為に、診断のガイドを作成、ホームページの作成、データベース登録システムの構築に取り組む。

B . 研究方法

大阪府立成人病センター研究グループは、主任研究者と共同で、広く本疾患を知ってもらうためのホームページ作製を行うために、今まで報告されている IGD の臨床症状を整理し、どのようなスキームで診断するとよいか、最終診断である GPI アンカー型タンパク質の発現低下を解析する FACS 解析、候補遺伝子の遺伝子解析まで持っていくのか、どのような情報をホームページにのせていくかを決定した。また、患者情報の収集にあたっては、どのような患者情報を集めるか、患者情報をデータベース化するか等を検討した。そのために、集める情報をリストアップする必要があり、収集する臨床情報を整理した。

(倫理面への配慮)

当研究計画は、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に基づき、研究開発代表者が所属し（研究開発分担者である井上徳光は、大阪大学招へい教授として本研究計画に参加）大阪大学に

おいて倫理審査申請を行い、倫理審査を受け承認されている。患者の解析にあたっては、患者の代諾者（患者は、知的障害を伴うために、主には両親等の代諾者）に対し、本研究計画を、説明文書を使って説明し、患者の個人情報が連結可能匿名化され取り扱われる事等を説明するよう各共同研究機関に説明している。また、今回、新たに同定された IGD 原因遺伝子の解析を行うため、当センターの倫理審査委員会遺伝子部会に倫理申請を行い、本研究がヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に基づき行われる研究計画である事が審査され、承認された。

### C . 研究結果

IGD という疾患に遭遇する可能性のある小児科医に広く本疾患を知ってもらうために、わかりやすい IGD のホームページの作製を研究開発代表者と共同で行った。ホームページには、IGD 疾患概念、診断基準、病型分類、病因や病態、現在行える治療に関する情報等を整理し、4月末に公開した。研究分担者は、今まで他のホームページを作製管理してきた経験を生かし、作製を共同して行った。

また、IGD は、知能障害、運動発達障害、てんかん以外に、様々な奇形等を伴う事が報告されている。今まで報告されている奇形や特徴を整理し、それらの奇形などが、どのくらいの頻度で存在するか、遺伝子異常との関連性があるかどうか等を調査できるよう患者情報登録リストを研究代表者と共同で作製した。さらに、Web 上で患者情報を入れられるよう大阪大学未来医療開発部データセンターと、4月から開始される REDCap システムサービスを利用して作製する事を意見交換し、そのシステムを用いて作製する事が決定した。また、作製にあたり、その作製講習会にも参加した。

診療ガイドライン作製に向けては、11月の本研究班の会議で、日本小児神経学会の会員と交流を持ち、学会と交流を持って進める事等を議論した。

### D . 考察

ホームページの公開し、今後、データベースの web 登録のプラットフォームの作製に関しては、今年度終わりから来年度初旬には確立して、患者の収集の効率を高めたい。また、海外も含めた国際データベースに発展させたい。

### E . 結論

今回、ホームページの公開、診断ガイドの作成、検体収集の確立を行った。

### F . 研究発表

#### 1. 論文発表

- 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)

#### 2. 学会発表

- Chiyonobu T, Inoue N, Morimoto M, Kinoshita T, Murakami Y. Inherited GPI anchor deficiency is associated with West syndrome. 16th Annual Meeting of Infatile 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

G . 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  
該当なし
3. その他  
該当なし

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・高アルカリフオスファターゼ血症・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クエンス、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 heterozygous mutation があり先天性 GPI 欠損症と診断した (Kuki et al., *Neurology*, 2013)。6 例はその後、末梢血 GPI-AP 発現 FACS 解析を行い、同時測定对照と同程度の 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るのか？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:pii: 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、大星大觀、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-脳炎後てんかんと免疫、脳と発達、2014；46：195-201。
33. 高橋幸利、他、てんかん-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ーネ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-myoclonus 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マ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、理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 抗体と疾患、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. 鳥巣浩幸、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。
  - 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、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亜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1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、伝染性单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. Yoshiaki 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、左右大脑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。
  - 44. 束本和紀、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。
  - 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(NHALE)9例の臨床的検討、第42回日本救急医学学会総会、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. 布施ひとみ、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. 真山英徳、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**のてんかん、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. SRL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)

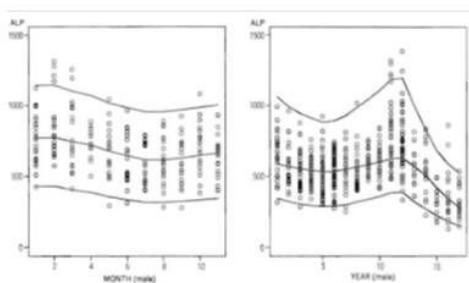


図1.症例の選択基準

研究成果の刊行に関する一覧表

**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 束本和紀	てんかん	編集: 山崎麻美	小児脳神経外科学	金芳堂	東京		印刷中

**雑誌** (和文・英文とも)

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ohba C, Okamoto N, Murakami Y, Suzuki Y, Tsurusaki Y, Nakashima M, Miyake N, Telohimana F, Kinoshita T, Matsumoto N, Saitsu H.	H. PIGN mutations cause congenital anomalies, developmental delay, hypotonia, epilepsy, and progressive cerebellar atrophy.	<i>Neurogenetics</i> .	15(2)	85-92	2014
Martin, H. C., G. Kim, A. T. Pagnamenta, Y. Murakami, G. Carvill, E. Meyer, R. Copley, A. Rimmer, G. Barcia, M. Fleming, J. Krone, 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.	whole-genome sequencing in severe early-onset epilepsy reveals new genes and improves molecular diagnosis.	<i>Hum. Mol. Genet.</i>	23	3200-3211	2014

Kato, M <sup>1</sup> , H. Saitsu <sup>1</sup> , Y. Murakami <sup>1, 2</sup> , K. Kikuchi, S. Watanabe, M. Iai, K. Miya, R. Matsopaties and disti uura, R. Takayama, C. Ohba, M. Nakashima, Y. Tsurusaki, N. Miyake, S. Hamano, H. O saka, K. Hayasaka, T. Kinoshita and N. Matsumoto.	<i>PIGA</i> mutations cause early-onset epileptic encephalopathies and distinctive features.	<i>Neurology</i> , 82		1587-1596	2014
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 <i>PGAP1</i> impairs GPI-anchor maturation and causes severe non-syndromic recessive intellectual disability.	<i>PLoS Genet.</i> 10(5)	e1004320.		2014
Nakashima, M., H. Kashiwabara, Y. Murakami, M. Kato, Y. Tsurusaki, N. Miyake, M. Kubota, T. Kinoshita, H. Saitsu, N. Matsumoto.	Novel compound heterozygous <i>PIG</i> mutations causing multiple congenital anomalies-hypotonia-seizures syndrome 3.	<i>Neurogenet.</i> , 15		193-200	2014
Ueda, Y., J. Nishimura, Y. Murakami, S. Kajigaya, T. Kinoshita, Y. Kanakura and N. S. Young.	Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with copy number-neutral 6pL OH in GPI (+) but not in GPI (-) granulocytes.	<i>Eur. J. Haematol.</i> , 92:		450-453 DOI: 10.1111/ejh.12253	2014.
Stokes, M., Y. Murakami, Y. Maeda, T. Kino, Y. S. Morita.	New insights to the functions of PIGF, a protein involved in the ethanolamine phosphate transfer steps of glycosylphosphatidylinositol biosynthesis.	<i>Biochem. J.</i> , 463(2)		249-256	2014
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 PIG-L in a patient with Mabry syndrome.	<i>Am J Med Genet A.</i>		doi: 10.1002/ajmg.a.36987	2015

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 卷 1 号	5-13	2015
Inoue N, Akazawa T.	IL17A (interleukin 17A).	Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology	19	18-27	2014
Akazawa T, Ohashi T, Nakajima H, Nishizawa Y, Kodama K, Suguri K, Inaba T, Inoue N.	Development of a dendritic cell-targeting lipopeptide as an immunoadjuvant that inhibits tumor growth without inducing local inflammation.	<i>Int. J. Cancer</i>	135	2847-2856	2014
Nobusuke Kimura, Yukitoshi Takahashi, Hideo Shigematsu, Katsumi Imai, Hiroko Ikeda, Hideyuki Ootani, Rumiko Takayama, Yukiko Mogami, Noriko Kimura, Koichi Baba, Kazumi Matsuda, Takayasu Tottori, Naotaka Usui, Yushi Inoue	Developmental outcome after surgery in focal cortical dysplasia patients with early-onset epilepsy.	Epilepsy Research	108(10)	1845-1852	2014
Hiroyuki Fujita, Hiroyuki Matsukura S, Watanabe T, Komitsu N, Watanabe Y, Takahashi Y, Kambara T, Ikezawa Z, Aihara M	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	171(6)	1585-1588	2014

Chiba Yuhei, Katsuse Omi, Fujishiro Hiroshige, Kamada Ayuko, Saito Tomoyuki, Ikura Takahiro, <u>Takahashi Yukitoshi</u> , Kunii Misako, Takeno Mitsuhiro Hirayasu, Yoshio	Lymphopenia Helps Early Diagnosis of Systemic Lupus Erythematosus for Patients with Psychosis as an Initial Symptom	Psycho-somatics.		2013 Sep 23. doi:pii: S0033-3182(13)00136-9. 10.1016/j.psym..	in press
Takahiro Furukawa, Naoko Matsui, Koji Fujita, Ai Miyashiro, Yuishin Izumi, Fumitaka Shimizu, Katsuichi Miyamoto, <u>Yukitoshi Takahashi</u> , Takashi Kanda, Susumu Kusunoki, Ryuji Kaj	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.	in press
Hiroshi Sakuma, Naoyuki Tanuma, Ichiro Kuki, <u>Yukitoshi Takahashi</u> , Masashi Shiomi, Masaharu Hayashi	Intrathecal overproduction of pro-inflammatory cytokines and chemokines in febrile infection related refractory status epilepticus.	Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry			in press
Masaki Yoshimura, Zhang Shouwen, Yuki Ueda, Kazumi Matsuda, Katsumi Imai, <u>Yukitoshi Takahashi</u> , Yushi Inoue	An analysis of epileptic negative myoclonus by magnetoencephalography.	Epilepsy Research			in press
Norimichi Higurashi, <u>Yukitoshi Takahashi</u> , Ayako Kashimada, Yuji Sugawara, Hiroshi Sakuma, Yuko Tomono, Takahito Inoue, Megumi Hoshina, Ruri Satomi, Masaharu Ohfu, Kazuya Itomi, Kyoko Takano, Tomoko Kirino, Shinichi Hirose	Immediate suppression of seizure clusters by corticosteroids in PCDH19 female epilepsy.	Seizure			in press

高橋幸利、森達夫、 大星大觀、東本和紀、	神経疾患と NMDA 型 グルタミン酸受容 誌	日本小児科学会	118(12)	1695-1707	2014
高橋幸利、木水友一、 小池敬義、堀野朝子、	免疫性神経疾患-基 礎・臨床研究の最新増刊号	日本臨床			印刷中