

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

平成29年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 村上良子

平成 30 (2018) 年 5 月

目 次

I . 総括研究報告

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	-----	1
村上良子		
(資料) 小児慢性特定疾病資料		

II . 分担研究報告

1 . 先天性GPI欠損症の症例登録システムの構築と 疾患マーカーの検索に関する研究	-----	16
井上徳光		
2 . 先天性 GPI 欠損症の早期診断法の確立: 軽症先天性 GPI 欠損症を考える症例について	-----	19
高橋幸利		

III . 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	24
----------------------	-------	----

厚生労働科学研究費補助金（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。今年度新規に 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。今年度新規に 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。

(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 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にカットオフ値を設定する試験運用を施行した。

(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。

(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。

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

今年度は国内から 27 例のフローサイトメトリ解析を行い、5 人で CD16 の明らかな低下を認め、IGD と診断した。うち 2 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 PIGP 欠損症、PIGH 欠損症、GPAA1 欠損症を報告した。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っており 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、患者検体のみでの 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。

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

- 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].

2. 学会発表

- 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 2017-7-19~21 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

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

資料

小児慢性特定疾病 疾患概要

疾患群	神経・筋疾患群
大分類（区分）	先天性グリコシルホスファチジルイノシトール（GPI）欠損症
-細分類（疾病名）	先天性グリコシルホスファチジルイノシトール（GPI）欠損症
細分類（よみ）	せんてんせいぐりこしるほすふぁちじるいのしとーるけっそんしょう
細分類（英名）	Inherited GPI deficiency (IGD)

1 概念・定義

糖脂質からなる GPI アンカーは、ほ乳類の細胞においては 150 種以上の蛋白質の膜結合に用いられている。これら種々の GPI アンカー型タンパク質は小胞体でタンパク質部分と GPI アンカーが別々に合成されて結合し、小胞体やゴルジ体で修飾されて、細胞膜表面に輸送されるが、先天的な遺伝子変異によりこの過程に異常が生じるのが、先天性 GPI 欠損症 (IGD) である。

IGD では、知的障害が必発であり、難治性てんかんや顔貌・消化管・腎尿路系・手指・足趾などの形態異常、難聴などを呈する。重症例では、重度心身障害児・者となる。診断には、顆粒球のフローサイトメトリー、遺伝子検査が必要である。従来 Mabry 症候群として知られていた、高アルカリホスファターゼ (ALP) 血症、精神運動発達遅滞・てんかんを呈する疾患が IGD であることが明らかになっているが、今後もオーバーラップする疾患が見つかってくると考えられる。

2 病因

GPI が欠損すると 150 種以上の GPI アンカー型蛋白質が細胞表面に発現できないので GPI 生合成遺伝子の完全欠損は胎生致死になる。IGD は 27 個の GPI 生合成や修飾に関わる遺伝子のうちのどれかが様々な程度に活性が低下した部分欠損症である。現在までの 17 種の遺伝子欠損による IGD が報告されている。症状は細胞膜上の GPI アンカー型蛋白質の発現低下や構造異常によって起こり、変異遺伝子やその活性低下の程度により多様な症状を示す。症状のうち、てんかんの原因の一つとして GPI アンカー型蛋白質である ALP の発現低下が挙げられる。

3 疫学

研究班が把握している国内症例は 25 家系 33 人であるが、IRUD や他のプロジェクトの遺伝子解析により診断された症例は把握できていないのでさらに増加していると考えられる。海外症例を含めると現在までに 148 家系、216 例の IGD 症例がある。

4 臨床症状

主症状

周産期異常を伴わない知的障害があり、多くは運動発達の遅れ、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や重要な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

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、ヒルシュスプルング病、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

易感染性

5 検査所見

1. 多くは末梢血顆粒球のフローサイトメーター解析によりCD16の発現低下を示す。

2. 以下の検査所見が見られることがある。

高アルカリホスファターゼ（ALP）血症（年齢別正常値の上限を超える）

手指・足趾のX線写真で末節骨欠損

聴性脳幹反応（ABR）の異常

脳MRIの拡散強調画像（DWI）、あるいはT2強調画像にて基底核・脳幹の高信号領域、進行性の小脳萎縮、髄鞘化の遅延

3. GPIアンカー型タンパク質の生合成および発現・修飾・輸送などに関与する遺伝子のいずれかに変異をみとめる。

6 診断の際の留意点

責任遺伝子の種類や、活性低下の程度によって症状はさまざまである。主症状に加えてその他の症状が一つ以上認められる場合には末梢血顆粒球のフローサイトメーター検査と遺伝子検査を行う。顆粒球のCD16の有意な低下を認められるか、遺伝子検査により GPI アンカー型タンパク質の生合成および発現・修飾・輸送などに関与する遺伝子のいずれかに変異をみとめたばあいに、IGD と診断する。

7 治療

対症療法

抗てんかん薬、筋弛緩薬、消化管運動改善薬など

経管栄養、呼吸補助（気管切開、喉頭離断、在宅人工呼吸）

手術（口唇・口蓋裂修復術、鎖肛修復術、無神経節腸管切除術・口側正常腸管肛門吻合術など）

理学療法、作業療法、言語療法

ビタミン B6 補充療法

（今後 活性化葉酸、ビタミン B1）

8 合併症

難治性てんかん、ヒルシュスプルング病、口唇・口蓋裂、難聴、魚鱗癬、脂質異常、先天性心疾患、水腎症、鎖肛、骨の異常

9 予後

小脳萎縮や白質変性症など神経症状は生後も進行することがある。生命予後は臓器の奇形や皮膚のバリア機能、易感染性、難治性てんかんの有無によるが、これらは責任遺伝子の種類と、変異による活性低下の程度に大きく依存する。精神運動発達については、重度に遅れている症例が多い。

10 成人期以降の注意点

成人期まで達した症例に関しては、まだ報告数が少ないので現状は不明であるが、てんかんと重度精神運動発達遅滞を有する症例が多く、多くは経済的自立・就労は不可能であると考えられる

11 参考文献

Tanigawa et al. Phenotype-genotype correlations of PIGO deficiency with variable phenotypes from infantile lethality to mild learning difficulties. *Hum Mutat.* 2017 Jul;38(7):805-815.

Murakami Y, Kinoshita T. Inherited GPI deficiencies: a new disease with intellectual disability and epilepsy. *No To Hattatsu.* 2015 Jan;47(1):5-13. Review.

Kuki I et al. Vitamin B6-responsive epilepsy due to inherited GPI deficiency. *Neurology.* 2013 Oct 15;81(16):1467-9.

小児慢性特定疾病 診断の手引き

疾患群	神経・筋疾患群
大分類（区分）	先天性グリコシルホスファチジルイノシトール（GPI）欠損症
細分類（疾病名）	先天性グリコシルホスファチジルイノシトール（GPI）欠損症
状態の程度	運動障害、知的障害、意識障害、自閉傾向、行動障害（自傷行為又は多動）、けいれん発作、皮膚所見（疾病に特徴的で、治療を要するものをいう。）呼吸異常、体温調節異常、温痛覚低下、骨折又は脱臼のうち一つ以上の症状が続く場合

「状態の程度」に合致する具体的な対象範囲	
どのような症状がある者を小慢対象とすべきか	<p>通常、国が定める対象範囲である「状態の程度」は意図的に漠然とした記載となっています。この文言に矛盾しない医学的に助成を受ける必要があると思われる対象者について、具体的に記載をお願いいたします。</p> <p>先天性 GPI 欠損症を有する患者で、</p> <ul style="list-style-type: none"> 実用的な独歩が不可能な運動障害(独歩可能距離が平坦地で 1km 未満)を呈する場合 <ul style="list-style-type: none"> 軽度知的障害以下の知的障害 日常的な社会生活・学業生活・職業に影響が及ぶ自閉性・多動・注意欠陥・行動障害などの発達障害関連症状を認める場合 年 1 回以上のてんかん発作 治療を要する皮膚症状 呼吸不全、誤嚥性肺炎などで在宅人工呼吸、気管切開などの呼吸補助を要する場合 <ul style="list-style-type: none"> 嚥下困難のために経管栄養を要する場合 呼吸異常、体温調節異常、心拍・血圧調節異常、睡眠リズム障害など、自律神経障害のある場合 骨粗鬆症、股関節脱臼、側弯などの整形外科的合併症を有する場合

診断基準	
A 症状	<p>1. 主症状 周産期異常を伴わない知的障害・運動発達障害(必発)。多くはてんかんを伴い、時に家族性に見られる。</p> <p>2. 他に頻度の高い症状や重要な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 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・ヒルシュスブルング病・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 易感染性</p>
B 検査所見	<p>1. 多くは末梢血顆粒球のフローサイトメーター解析によりCD16の発現低下を示す。</p> <p>2. 以下の検査所見が見られることがある。 高アルカリホスファターゼ(ALP)血症(年齢別正常値の上限を超える) 手指・足趾のX線写真で末節骨欠損 聴性脳幹反応(ABR)の異常 脳MRIの拡散強調画像(DWI)あるいはT2強調画像にて基底核・脳幹の高信号領域、進行性の小脳萎縮、髄鞘化の遅延</p>
C 遺伝学的検査等	<p>GPIアンカー型タンパク質の生合成および発現・修飾・輸送に関与する遺伝子(PIGA, PIGY, PIGQ, PIGH, PIGC, PIGP, PIGL, PIGW, PIGM, PIGX, PIGV, PIGN, PIGB, PIGB, PIGO, PIGF, PIGG, PIGZ, PIGK, PIGT, PIGS, GPAA1, PIGU, PGAP1, PGAP2, PGAP3等のいずれかの機能に影響する変異を認める。 (備考)以下の場合に遺伝子解析に進む。 A-1 と B-1 を満たすもの A-1 を満たし A-2、B-2 のうち合わせて1つ以上を満たす場合</p>

D 鑑別診断	先天性 GPI 欠損症が原因ではない大田原症候群、West 症候群、Lennox-Gastaut 症候群などの難治性てんかん、種々の程度の精神発達遅滞・知的障害、Hirschsprung 病、口唇・口蓋裂
E-1 確実例	A-1 と C を満たすもの
E-2 疑い例	A-1 と B-1 を満たすもの
参考文献	<p>Tanigawa et al. Phenotype-genotype correlations of PIGO deficiency with variable phenotypes from infantile lethality to mild learning difficulties.<u>Hum Mutat.</u> 2017 Jul;38(7):805-815.</p> <p>Murakami Y, Kinoshita T.Inherited GPI deficiencies:a new disease with intellectual disability and epilepsy.No To Hattatsu. 2015 Jan;47(1):5-13. Review.</p> <p>Kuki I et al. Vitamin B6-responsive epilepsy due to inherited GPI deficiency. <u>Neurology.</u> 2013 Oct 15;81(16):1467-9.</p>

小児慢性特定疾病 医療意見書

医療意見書（項目表）

状態の程度	運動障害、知的障害、意識障害、自閉傾向、行動障害（自傷行為又は多動）、けいれん発作、皮膚所見（疾病に特徴的で、治療を要するものをいう。）、呼吸異常、体温調節異常、温痛覚低下、骨折又は脱臼のうち一つ以上の症状が続く場合
-------	--

1. 臨床所見			
臨床所見（診断時）	症状	知的障害	なし、境界、軽度、中等度、重度、最重度、不明
		発達障害	なし、自閉症スペクトラム、注意欠如多動症、限局性学習症、その他、不明
		発達障害（その他）	<自由記載>
		移動障害	なし、走行、独立歩行、介助歩行、独立位、伝歩、坐位（移動可）、坐位（移動不可）、寝返り、寝たきり、不明
		てんかん	なし、ウェスト症候群、レノックス・ガストー症候群、焦点性てんかん、その他
		顔貌異常	眼角開離、長い眼瞼裂、広い鼻梁、テント状の上口唇、口唇裂、口蓋裂、耳介形態異常、その他
		手指・足趾の異常	末節骨短縮、爪低形成、爪欠損、その他
		その他の奇形	鎖肛、ヒルシュスプルング病、水腎症、心奇形、その他
		聴力異常、視覚異常、目の異常	難聴、視力異常、その他
		皮膚の異常	魚鱗癬、反復性皮下膿瘍、その他
		筋・関節の異常	筋緊張低下、関節拘縮、四肢の短縮
臨床所見（申請時） 診断から3か月以内の場合は記載不要	症状	知的障害	なし、境界、軽度、中等度、重度、最重度、不明
		発達障害	なし、自閉症スペクトラム、注意欠如多動症、限局性学習症、その他、不明
		発達障害（その他）	<自由記載>
		移動障害	なし、走行、独立歩行、介助歩行、独立位、伝歩、坐位（移動可）、坐位（移動不可）、寝返り、寝たきり、不明
		てんかん	なし、ウェスト症候群、レノックス・ガストー症候群、焦点性てんかん、その他

		顔貌異常	眼角開離、長い眼瞼裂、広い鼻梁、テント状の上 口唇、口唇裂、口蓋裂、耳介形態異常、その他
		手指・足趾の異常	末節骨短縮、爪低形成、爪欠損、その他
		その他の奇形	鎖肛、ヒルシュスプルング病、水腎症、心奇形、 その他
		聴力異常、視覚異常、目の異常	難聴、視力異常、その他
		皮膚の異常	魚鱗癬、反復性皮下膿瘍、その他
		筋・関節の異常	筋緊張低下、関節拘縮、四肢の短縮
2. 検査所見			
検査所見（診断時）	血液検査	血清 ALP	未実施、年齢正常値と比較して 常時高値、時に 高値、正常範囲内、時に低値、常時低値
	画像検査	単純 X 線検査（手指・足趾） 実施時年齢 所見	未実施、実施 末節骨の低形成、欠損 年 月 日 <自由記載>
		MRI 検査（頭部）	未実施、基底核 T2 高信号、脳幹 T2 高信号、基底 核 DWI 高信号、脳幹 DWI 高信号、小脳萎縮、髄鞘 化遅延、その他 年 月 日 <自由記載>
	生理検査	脳波検査	未実施、suppression-burst パターン、 hyparrhythmia、fast rhythm、全般性遅棘徐波、 全般性異常波、局在性徐波、局在性異常速波、そ の他 年 月 日 <自由記載>
		聴性脳幹反応(ABR)	未実施、所見なし、I 波潜時延長、V 波出現不良 年 月 日 <自由記載>
検査所見（申請時） 診断から 3 か月以 内の場合は記載不要	血液検査	血清 ALP	未実施、年齢正常値と比較して 常時高値、時に 高値、正常範囲内、時に低値、常時低値
	画像検査	単純 X 線検査（手指・足趾） 実施時年齢 所見	未実施、実施 末節骨の低形成、欠損 年 月 日 <自由記載>
		MRI 検査（頭部）	未実施、基底核 T2 高信号、脳幹 T2 高信号、基底 核 DWI 高信号、脳幹 DWI 高信号 小脳萎縮、髄鞘 化遅延、その他 年 月 日 <自由記載>
	生理検査	脳波検査	未実施、suppression-burst パターン、 hyparrhythmia、fast rhythm、全般性遅棘徐波、 全般性異常波、局在性徐波、局在性異常速波、そ の他 年 月 日 <自由記載>
		聴性脳幹反応(ABR)	未実施、所見なし、I 波潜時延長、V 波出現不良 年 月 日

			<自由記載>
3. その他の所見			
その他の所見（申請時）	合併症	合併症 詳細	なし、あり <自由記載>
	家族歴		
4. 経過			
経過（申請時）	薬物療法	薬物療法 詳細	なし、あり <自由記載>
		呼吸管理	酸素療法
		持続陽圧呼吸	なし、あり
		人工呼吸管理	なし、あり
		気管切開管理	なし、あり
		気管挿管	なし、あり
		経管栄養（腸瘻・胃瘻含む）	なし、あり
	手術	手術 実施日 術式 所見	未実施、実施 年 月 日 <自由記載> <自由記載>
5. 今後の治療方針			
今後の治療方針（申請時）			
		運動部活動	可 条件付可 禁

栄養管理

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）

（分担）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
研究分担者 井上 徳光 大阪国際がんセンター研究所・腫瘍免疫学・部門長

先天性 GPI 欠損症の症例登録システムの構築と疾患マーカーの検索に関する研究

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ことから、原因不明の知的障害やてんかんを持つ患者から、IGD を鑑別診断するシステムを確立することは極めて重要である。私たちは、研究代表者のグループと協力して、疾患データベースの構築、診療ガイドラインの改訂、患者会の実施を行った。また、ビタミン B6、髄液中葉酸、ビタミン B1 の測定システム、臨床的な診断システムとしての CD16 発現低下を解析するシステムの構築を行った。

A . 研究目的

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の中で、先天性 GPI 欠損症 (IGD) を鑑別診断するシステムを構築することは、ビタミン B6 投与が、少なくとも一部の IGD の難治性てんかん発作のコントロールに極めて有効な症例がある事から、重要である。しかし、IGD の原因遺伝子としての候補遺伝子が少なくとも 27 遺伝子存在するにもかかわらず、未だ、遺伝子異常の見つかっていない GPI 生合成関連遺伝子もあり、私たちのこれまでの取り組みによって急増してはいるが、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、これらの症例を早期に診断する事により、発達の遅れを軽減または回復させられる可能性もある。約 150 種類の GPI アンカー型タンパク質が知られており、異常な GPI アンカー型タンパク質の種類、発現の低下の程度、GPI 生合成のステップによって、IGD は、知的障害、けいれんや運動発達障害に加えて、多様な症状を呈していると考えられる。また、その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

を見つけ出すのは、容易ではない。そこで、私たちは、研究代表者と共に、IGD に遭遇する多くの小児科医に本疾患を知ってもらうと共に、簡単にスクリーニングシステムを構築し、鑑別する方法を開発する事を目的とする。そのためには、よりよい診断マーカーの探索が重要である。FACS 解析は確実であるが、正常と比較して低下が微妙である事も多く、また、常に正常コントロールが必要となることや、好中球で測定するため、安定性に問題もある。正常検体を解析する事なく、臨床検査では通常解析していない CD16 の発現低下を解析するシステムを構築することは重要である。

また、GPI アンカー型タンパク質の細胞表面の発現が低下しない IGD も存在する。血清アルカリホスファターゼの高値は、IGD の診断に重要ではあるが、乳幼児では、年齢による変化が大きく、また、骨疾患など他の疾患でも上昇するため、より効果的な診断マーカーが必要である。さらに、IGD 原因遺伝子の関わる生合成ステップによっては、血清アルカリホスファターゼに変化が無い事もあり、それらを疑う事のできる診断マーカーが必要となる。今回、研究代表者と協力して、ビタミン B6、ビタミン B1 の測定シス

テムの構築を検討した。

B．研究方法

(1) IGD 啓発への取り組み

昨年に引き続き、研究代表者、大阪大学小児科と共同して、患者会を開催する。

(2) CD16 発現低下解析システムの構築

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う。

(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)

当センター研究所では、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、承認されている。

C．研究結果

(1) IGD の啓発への取り組み

患者会を研究代表者および大阪大学小児科のグループと開催し、患者家族と交流した。昨年度、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、REDCapシステムサービスを利用して作製した。

(2) CD16 発現低下解析システムの構築

現在、患者のCD16の発現低下を解析するために、正常サンプルと一緒に測定している。そこ

で、臨床検査会社と共同で、正常サンプルの代わりに、IMMUNO-TROL Cellsを使用して、標準化するプロトコールを作成した。また、患者ごとの蛍光強度を比較検討する為に、

Negative Control Compensation Particles SetのAnti-Mouse Ig beadsを使用して、CD16抗体で染色し蛍光強度を毎回調整する事によって、蛍光強度の標準化も行えるようにした。

(3) 新規診断方法の開発

研究代表者や共同研究者と共同して、まだ、症例数は少ないが、遺伝子変異が同定され GPI 欠損症と確定診断された症例、GPI アンカー型蛋白の発現低下が検出された症例、その他、GPI 欠損症が疑われたが GPI 欠損症ではないと考えられた症例に関して、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。

D．考察

システムは構築されてきたが、まだまだ、発達障害やけいれんをきたす疾患から IGD 患者を選び出す事は難しい。それ故、もう少し、大掛かりな調査研究が必要と考えられた。そのために、臨床検査会社と共同で、CD16の発現を臨床検査で測定できるシステムの構築を行った。今後、このシステムを用いて、多くの患者のスクリーニングを行いたい。本スクリーニングにより、より簡便な診断マーカーを構築する。

E．結論

CD16 測定システムを用いて、より広い症例の中からスクリーニングし、新規患者を同定する事が必要である。また、大阪大学小児科や静岡てんかん・神経医療センターと協力して、ビタミンの補充療法の臨床研究に協力していきたい。

代謝マーカーに関しては、症例数がまだ少なく、現在まだ有効性の判断はできなかった。新たなマーカーも含め、網羅的で大規模スクリー

ニングが必要であると考えられる。

G. 研究発表

1. 論文発表

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.

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

Akazawa, T.*, Ohashi, T., Wijewardana, V., Sugiura, K., Inoue, N.*: Development of a vaccine based on bacteria-mimicking tumor cells coated with novel engineered TLR2 ligands *Cancer Science in press*

2. 学会発表

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

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

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（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書
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
軽症先天性GPI欠損症を考える症例

研究分担者 高橋 幸利 静岡てんかん・神経医療センター副院長

研究要旨

目的：先天性GPI欠損症の軽症例の存在を検討する。

結果：先天性GPI欠損症の特徴的な症状である、てんかん、ヒルシュスブルング氏病などを呈し、末梢血のFACS検査で顆粒球のCD16マーカの減少があり、遺伝子検査を待っている状況ではあるが、通常級に在籍できる知的障害がないてんかん症例の存在が示唆されている。

考察：知的障害がないてんかん症例においても、ヒルシュスブルング氏病などを合併する場合、先天性GPI欠損症のスクリーニングが必要であるかもしれない。

A．研究目的

先天性GPI欠損症は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。末梢血のFACS検査と遺伝子解析によるスクリーニングにより、国内約30例、国内外で約180例の患者が見ついているが、多くの症例は重度の知的障害、運動機能障害などを合併している。これはGPI-APが極めて重要な機能を幅広く担っており、その障害は重篤な障害を来すと推測させるので、重症例でのスクリーニングが主に行われてきたことによるのかもしれない。

今回、ヒルシュスブルング氏病を既往に有する通常学級に在籍する軽症のてんかん症例を経験し、先天性GPI欠損症のスクリーニングを行った。

B．研究方法

静岡てんかん・神経医療センター倫理委員会で承認されている「てんかん・高アルカリフォスファターゼ血症・精神運動発達遅滞等を呈する患者におけるGPIアンカー型蛋白質、およびその生合成および修飾に関わる遺伝子変異の研究：2015改訂」の説明同意書に従って文書同意を得て、研究を行った。静岡てんかん・神経医療センターで臨

床情報を収集し、大阪大学で末梢血のFACS検査、横浜市立大学で遺伝子検査を行っている。

（倫理面への配慮）

上記の臨床研究の説明同意を行い、文章で同意を得ている。

C．研究結果

症例：12歳男児

家族歴：血族婚はなく、特記すべきことなし。

妊娠分娩歴：38週、3064gで出生。生下時仮死疑いで2日間保育器管理、生後6日に退院した。

発達歴：乳幼児期の発達に問題はなかった。

現病歴：

1歳：心室中核欠損症が自然閉鎖。

1歳9か月：ヒルシュスブルング氏病で手術。

10歳：忘れっぽいいため、A大学精神科へ受診したがADHDは否定された。

11歳7か月：痙攣発作（1-2分間）でてんかん発症し、VPA開始となった。

11歳11か月：静岡てんかん・神経医療センター紹介受診、先天性GPI欠損症を疑われる。

12歳：末梢血のFACS検査で顆粒球のCD16マーカの減少あり、遺伝子検査を開始した。

12歳2か月：葉酸開始

12歳5か月の現在、年単位のてんかん発作がある

が、小学校6年生の通常学級に在籍、空手（1日/週）、塾（4日/週）、水泳（1日/週）と多忙である。

てんかん発作：発声し、頭部右へ回旋し、右顔面攣縮に至る発作。

現症：左右の中手骨の幅が広い以外には特記すべきことなし。

検査所見：

血液学的検査

12歳 12歳5か月

Alp (115-359IU/l) 1082 830

Alp, アルカリフォスファターゼ

脳波：覚醒時は10.3Hz occipital dominant, 間欠的光刺激、過呼吸負荷ではてんかん波の誘発はなし。明らかにてんかん波なし。睡眠時脳波ではF4FP2に鋭波、FP1にも独立した鋭波あり。

MRI：左半球優位の軽い萎縮、左海馬萎縮が疑われる。

ASL：両側頭頂後頭部の低灌流

D . 考察

診療ガイドによると、典型的な先天性GPI欠損症は 周産期異常を伴わない知的障害・運動発達障害・てんかん発作を特徴とし、顔貌異常（両眼解離・幅の広い鼻梁・長い眼裂・ TENT状の口・口唇、口蓋裂）・手指、足趾の異常（末節骨の短縮・爪の欠損、低形成）・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・難聴・眼、視力の異常などを呈する。遺伝子異常を原因とし、奇形なども多く、臨床的には重度の知的障害をイメージさせる。そのため多くの臨床医は重度知的障害例でのスクリーニング、診断を行ってきている。

この症例は、軽症ではあるが、先天性GPI欠損症の特徴的な症状である、てんかん、ヒルシュスプルング氏病などを呈し、末梢血のFACS検査で顆粒球のCD16マーカーの減少があり、最終診断のための遺伝子検査の結果を待っている状況ではある。本症例のように通常級に在籍でき、知的障害がないてんかん症例においても、ヒルシュスプルング氏病などがある場合には、先天性GPI欠損症のスクリーニングが必要であるかもしれない。

E . 結論

知的障害がないてんかん症例においても、先

天性GPI欠損症が存在するかもしれない。

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

1. 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*, 2017; 130: 7-12.
2. 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*, 2017; 35(suppl. 105):S54-S60.
3. Yoshiaki Yamamoto, Naotaka Usui, Takuji Nishida, Yukitoshi Takahashi, Katsumi Imai, Yoshiyuki Kagawa, Yushi Inoue, Therapeutic drug monitoring for perampanel in Japanese epilepsy patients: Influence of concomitant antiepileptic drugs, *Therapeutic Drug Monitoring*, 2017; 39: 446-449.
4. Takahiro Kido, Chie Kobayashi, Tatsuyuki Ohto, Yukitoshi Takahashi, Ryo Sumazaki, Takashi Fukushima, Combined Therapy for Anti-N-methyl D-aspartate Receptor Encephalitis, *Int J Pediatr*, 2017; 5(9): 5687-5691.
5. 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, TuberoSclerOsis registry to increase disease Awareness (TOSCA) – baseline data on 2093 patients, *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2017 Jan 5;12(1):2. doi: 10.1186/s13023-016-0553-5.
6. Taku Omata, Kazuo Kodama, Yoshimi Watanabe, Yukiko Iida, Yoshiaki Furusawa, Akiko Takashima, Yukitoshi Takahashi, Hiroshi Sakuma, Keiko Tanaka, Katsunori Fujii, Naoki Shimojo, Ovarian Teratoma Development after Anti-NMDA Receptor Encephalitis Treatment, *Brain & Development*, *Brain Dev.* 2017; 39(5): 448-451.
 7. Kiyotaka Nakamagoe, Seitaro Nohara, Yukitoshi Takahashi, Mao Takiguchi, Rio Kawakami, Tadachika Koganezawa, Akira Tamaoka, The Successful Application of Plasmapheresis in the Treatment of a Patient with Opsoclonus and Autoantibodies to Glutamate Receptor $\delta 2$, *Intern Med*, 2017; 56: 2773-2778.
 8. Hideyuki Matsumoto, Hideji Hashida, Yukitoshi Takahashi, Dystonic Seizures and Intense Hyperperfusion of the Basal Ganglia in a Patient with Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis, *Case Rep Neurol* 2017; 9: 252–256.
 9. 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; 39: 108-110.
 10. Ichiro Kuki, Kazumi Matsuda, Yuko Kubota, Tetsuhiro Fukuyama, Yukitoshi Takahashi, Yushi Inoue, Haruo Shintaku, Functional Neuroimaging in Rasmussen Syndrome, *Epilepsy Research*, 2018; 140:120-127.
 11. Hiroko Ikeda, Katsumi Imai, Hitoshi Ikeda, Kazumi Matsuda, Yukitoshi Takahashi, Yushi Inoue, Ictal single photon emission computed tomography of myoclonic absence seizures, *Brain & Development*, 2018; 40: 126-129.
 12. Tohru Okanishi, Ayataka Fujimoto, Risa Hashimoto, Mitsuyo Nishimura, Sotaro Kanai, Miho Ogawa, Takayuki Suzuki, Hirotaka Motoi, Yukitoshi Takahashi, Hideo Enoki, Epileptic spasms secondary to acute cerebral and cerebellar encephalitis, *Brain & Development*, 2018; 40: 218-221.
 13. 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.
 14. Yoshiaki Yamamoto, Naotaka Usui, Takuji Nishida, Miho Mori, Yukitoshi Takahashi, Katsumi Imai, Yoshiyuki Kagawa, Yushi Inoue, Influence of renal function on pharmacokinetics of antiepileptic drugs metabolized by CYP3A4 in a patient with renal impairment, *Therapeutic Drug Monitoring*, in press.
 15. Tomohiro Kumada, Katsumi Imai, Yukitoshi Takahashi, Shin Nabatame, Hirokazu Oguni, Ketogenic diet using a Japanese ketogenic milk for patients with epilepsy: A multi-institutional study, *Brain Dev.* 2018; 40:218-221.
 16. Taisei Mushiroda, Yukitoshi Takahashi, Teiichi Onuma, Yoshiaki Yamamoto, Tetsumasa Kamei, Toru Hoshida, Katsuya Takeuchi, Kotaro Otsuka, Mitsutoshi Okazaki, Masako Watanabe, Kosuke Kanemoto, Atsushi Watanabe, Kayoko Saito, Hisashi Tanii, Yasushi Shimo, Minoru Hara, Shinji Saitoh, Toshihiko Kinoshita, Masaki Kato, Naoto Yamada, Naoki Akamatsu, Toshihiko Fukuchi, Shigenobu Ishida, Shingo Yasumoto, Atsushi Takahashi, Takeshi Ozeki, Takahisa Furuta, Yoshiro Saito, Nobuyuki Izumida, MEcon; Yoko Kano, Tetsuo Shiohara, Michiaki Kubo, for the GENCAT Study

- Group, Prospective HLA-A*31:01 screening and the incidence of carbamazepine-induced cutaneous adverse reactions in the Japanese patients. *JAMA Neurology*, in press.
17. Yukitoshi Takahashi, Takuji Nishida, Tomokazu Kimizu, Taikan Oboshi, Asako Horino, Takayoshi Koike, Shinsaku Yoshitomi, Tokito Yamaguchi, Yasuo Oomatsu, Autoimmune-mediated encephalitis with antibodies to NMDA-type GluRs: Early clinical diagnosis, edited by Yamanouchi H, et al., *Acute Encephalopathy and Encephalitis in Infancy and Its Related Disorders* (ISBN9780323530880), Elsevier, pp151-156. 2018.
 18. Kiyoshi EGAWA, Yukitoshi TAKAHASHI, Epilepsy in Dentato-rubro-pallido-luysian atrophy (DRPLA), edited by SHORVON et al: *The Causes of Epilepsy*, Cambridge University Press,
 19. 高橋幸利、大松泰生、免疫とてんかん、編集：日本てんかん学会、稀少てんかん診療指標、p 23-27、診断と治療社、2017年発行。
 20. 高橋幸利、堀野朝子、Rasmussen脳炎(症候群) 編集：日本てんかん学会、稀少てんかん診療指標、p 142-145、診断と治療社、2017年発行。
 21. 高橋幸利、小池敬義、その他の内科的薬物治療、編集：日本てんかん学会、稀少てんかん診療指標、p 203-206、診断と治療社、2017年発行。
 22. 高橋幸利、小児の抗てんかん薬開始量、血中濃度、有効性、編集：高橋幸利、プライマリ・ケアのための新規抗てんかん薬マスターブック 改訂第2版、診断と治療社、2017年11月9日発行。
 23. 最上友紀子、高橋幸利、新規発病症例の抗てんかん薬選択：小児、編集：高橋幸利：プライマリ・ケアのための新規抗てんかん薬マスターブック 改訂第2版、p24-31、診断と治療社、2017年11月9日発行。
 24. 高橋幸利、難治てんかん症例の抗てんかん薬付加選択：小児、編集：高橋幸利：プライマリ・ケアのための新規抗てんかん薬マスターブック 改訂第2版、p42-49、診断と治療社、2017年11月9日発行。
 25. 吉富晋作、高橋幸利、アレルギー疾患合併例の抗てんかん薬選択と管理、編集：高橋幸利：プライマリ・ケアのための新規抗てんかん薬マスターブック 改訂第2版、p67-69、診断と治療社、2017年11月9日発行。
 26. 美根潤、高橋幸利、発達障害のある症例の抗てんかん薬選択、編集：高橋幸利：プライマリ・ケアのための新規抗てんかん薬マスターブック 改訂第2版、p70-73、診断と治療社、2017年11月9日発行。
 27. 山崎悦子、高橋幸利、ラモトラギンの使い方：成人、編集：高橋幸利：プライマリ・ケアのための新規抗てんかん薬マスターブック 改訂第2版、p86-87、診断と治療社、2017年11月9日発行。
 28. 大谷英之、高橋幸利、レベチラセタムの使い方：小児、編集：高橋幸利：プライマリ・ケアのための新規抗てんかん薬マスターブック 改訂第2版、p88-89、診断と治療社、2017年11月9日発行。
 29. 高橋幸利、スチリペントールの使い方、編集：高橋幸利：プライマリ・ケアのための新規抗てんかん薬マスターブック 改訂第2版、p94-96、診断と治療社、2017年11月9日発行。
 30. 山口解冬、高橋幸利、ピガバトリンの使い方、編集：高橋幸利：プライマリ・ケアのための新規抗てんかん薬マスターブック 改訂第2版、p109-111、診断と治療社、2017年11月9日発行。
 31. 高橋幸利、成人の抗てんかん薬開始量、血中濃度、有効性、編集：高橋幸利：成人のプライマリ・ケアのための新規抗てんかん薬マスターブック 改訂第2版、診断と治療社、2017年11月9日発行。
 32. 高橋幸利、免疫介在性てんかん/抗体介在性てんかん(てんかんの自己抗体を含む) 日本てんか

- ん学会編集、てんかん学用語事典、改訂第2版、p77、診断と治療社、2017年発行.
33. 高橋幸利、大松泰生、小池敬義、堀野朝子、ラスマッセン脳炎の特徴と治療の実際、新薬と臨床、2017 ; 66 (5) : 684-689.
 34. 高橋幸利、西村成子、高尾恵美子、笠井理沙、榎田かおる、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の分子病態、Neuroinfection、2017 ; 22 (1) : 56-61.
 35. 濱田匡章、櫻井嘉彦、高橋幸利、田中一郎、ヒトパピローマウイルスワクチン接種後に高熱を繰り返す1女児例、小児科臨床、2017 ; 70 (7) : 1146-1152.
 36. 高橋幸利、北原光、森岡景子、長瀬朋子、ペランパネル水和物、小児科臨床、2017 ; 70 (8) : 1210-1216.
 37. 高橋幸利、松平敬史、ヒトパピローマウイルス (子宮頸がん) ワクチン後にみられる中枢神経関連症状、日本内科学会雑誌、2017 ; 106 (8) : 1591-1597.
 38. 崎山快夫、眞山英徳、近田彩香、小野さやか、滑川道人、高橋幸利、インフルエンザB、ノロウイルス感染症解熱後意識障害が遷延した82歳女性例、日本神経救急学会雑誌、2017 ; 29 (2) : 28-32.
 39. 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、2017 ; 57 : 37-40.
 40. 野々山葉月、南谷幹之、浜野晋一郎、田中学、折津友隆、高橋幸利、急性小脳失調症として経過観察された縦隔内 ganglioneuroblastoma による傍腫瘍性神経症候群の1例、小児科臨床、2017 ; 70 (8) : 1243-1250.
 41. 阿部恭大、美根潤、岸和子、虫本雄一、南憲明、高橋幸利、竹谷健、リツキシマブが有効であった難治性非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の女児例、小児科臨床、2017 ; 70 : 1414-1418.
 42. 高橋幸利、大松泰生、小池敬義、堀野朝子、小児臨床検査のポイント2017、神経疾患関連抗体 : NMDA型グルタミン酸受容体抗体 (抗NMDA受容体抗体) 小児内科、2017 ; 49増刊号 : 404-407.
 43. 高橋幸利、今井克美、山口解冬、大星大観、池田浩子、吉富晋作、木水友一、小池敬義、堀野朝子、大松泰生、ケトンフォーミュラの難治てんかん症例における治療効果、脳と発達、2018 ; 50 : 44-49.
 44. 千葉悠平、勝瀬大海、斎藤知之、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.
 45. 高橋幸利、森岡景子、大松泰生、プライマリ・ケア医がおさえておきたい薬、抗てんかん薬、medicina 2018; 55 (4) : 印刷中
 46. 小沢昌慶、内田温、井上和成、廣木昌彦、高橋幸利、菊地和徳、肺小細胞癌を合併した抗 NMDA 型グルタミン酸受容体抗体脳炎の 1 剖検例、診断病理、印刷中.
 47. 高橋幸利、森岡景子、大松泰生、小池敬義、山口解冬、北原光、長瀬朋子、抗てんかん薬の作用機序と副作用、小児内科、印刷中.
 48. 高橋幸利、森岡景子、大松泰生、小池敬義、山口解冬、北原光、長瀬朋子、第一選択薬に過敏症あり！そのとき薬物治療をどう行うか？！10) 抗てんかん薬、薬局、2018年3月号、印刷中.
 49. 上野弘恵、池田ちづる、島津智之、岡田拓巳、澤田貴彰、水上智之、石津棟暎、松田悠子、佐々木征行、高橋幸利、免疫療法が著効し、自己免疫による発達退行と考えられた1例、脳と発達、印刷中.
2. 学会発表
 1. 高橋幸利、てんかんと AMPA 型グルタミン酸受容体、Perampanel Users Meeting. 2017年5月18日、札幌.
 2. 高橋幸利、てんかんの診断と治療：病因・病態から、フィコンパ発売1周年記念講演会、2017年5月20日、徳島.

3. 高橋幸利、てんかんと AMPA 型グルタミン酸受容体、フィコンパ錠発売 1 周年講演会、2017 年 5 月 25 日、つくば。
4. 高橋幸利、免疫介在性神経疾患とグルタミン酸受容体自己免疫、第 35 回山梨神経科学研究会、2017 年 6 月 6 日、甲府。
5. 高橋幸利、今井克美、山口解冬、大星大観、池田浩子、吉富晋作、木水友一、小池敬義、堀野朝子、大松泰生。ケトン食療法の有効性：てんかん。第 59 回日本小児神経学会学術集会 社会保険・薬事委員会主催セミナー。2017 年 6 月 15-17 日。大阪。
6. 高橋幸利、西村成子、高尾恵美子、笠井理沙、榎田かおる。Non-herpetic acute limbic encephalitis & antibodies to NMDA-type glutamate receptors. (非ヘルペス性急性辺縁系脳炎と NMDA 型グルタミン酸受容体に対する抗体)。第 59 回日本小児神経学会学術集会 第 9 回小児免疫性脳炎研究会。平成 29 年 6 月 15 日。大阪。
7. 高橋幸利。AMPA 受容体の新しい話題～基礎から臨床まで～。第 59 回日本小児神経学会学術集会 スポンサーセミナー 2。2017 年 6 月 15-17 日。大阪。
8. 高橋幸利、小児てんかんと AMPA 型グルタミン酸受容体、Fycompa Expert Meeting in 北九州、2017 年 6 月 30 日、北九州。
9. 高橋幸利、ビデオで学ぶてんかん発作診断・ペランパネル症例、第 2 回道北小児神経エキスパートカンファランス。フィコンパ発売一周年記念。2017 年 9 月 21 日、旭川。
10. 高橋幸利、てんかんと自己免疫、マラソンレクチャー 7、第 51 回日本てんかん学会、2017 年 11 月 3-5 日、京都。
11. 高橋幸利、免疫の関係するてんかん、第 17 回神奈川けいれん治療研究会、2017 年 11 月 10 日、横浜。
12. 高橋幸利。AMPA 受容体の基本とてんかんにおける役割。TOYAMA Epilepsy Seminar ～AMPA 受容体の新しい話題～ 2017 年 11 月 28 日、富山。
13. 高橋幸利、ペランパネルとてんかん治療：血中濃度・脳炎後てんかん、Fycompa Internet Live Seminar：フィコンパの至適用量・最適患者を考える、2018 年 1 月 19 日。
14. Yukitoshi TAKAHASHI, Tatsuo MORI, Roles of antibodies to NMDA-type glutamate receptors in altered behavior & cognition of patients with epileptic encephalopathy, 14th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology (AOCCN2017), May 11th to 14th, 2017, Fukuoka.
15. 高橋幸利、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：脳形成異常 27 症例の検討、第 120 回日本小児科学会学術集会、2017 年 4 月 14-16 日、東京。
16. 高橋幸利、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、太田晶子、West 症候群 NHO-Japan 342 ACTH cases study：初回 ACTH 副作用、第 23 回漆山てんかんセミナー、2017 年 6 月 10 日、静岡。
17. 高橋幸利、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、太田晶子、West 症候群 NHO-Japan 342 ACTH cases study：初回 ACTH 副作用、第 59 回日本小児神経学会、2017 年 6 月 15-17 日、大阪。
18. 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：脳炎後 12 症例、第 10 回日本てんかん学会東海・北陸地方会、2017 年 7 月 8 日、岐阜。
19. 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、ウサギ抗ヒト NMDA 型 GluR 抗体のマウス passive transfer 研究：社会

的行動効果、第 29 回 日本神経免疫学術集会、
2017 年 10 月 6-7 日、札幌。

20. 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、非ヘルペス性急性辺縁
系脳炎の病態解明:NMDA 型 GluR 抗体サブクラス
と活性化補体の検討、第 22 回 日本神経感染症
学会総会・学術大会、2017 年 10 月 13-14 日、北
九州。
21. 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 : ACTH 治
療と効果の時代変遷、第 51 回日本てんかん学会、
2017 年 11 月 3-5 日、京都。
22. 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、先天性 GPI 欠損症の
病態と診断：葉酸受容体、日本人類遺伝学会第
62 回大会、2017 年 11 月 15-18 日、神戸。

H . 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
1. 2017年12月1日、特許第6249712号：非傍腫瘍性急
性脳炎患者の予後診断装置の作動方法、発明者：
高橋幸利、西村成子 特願2013-211813、特許権
者：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

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
Inoue, N Kinoshita, T	Pathogenesis of Clonal Dominance in PNH; Growth Advantage in PNH.	Kanakura, Y., Kinoshita, T. and Nishimura, J.	<i>Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria-From bench to bedside</i>	Springer Japan	Tokyo	2017	229-251
<u>Yukitoshi Takahashi</u> et al.,	Autoimmune-mediated encephalitis with antibodies to NMDA-type GluRs: Early clinical diagnosis.	Yamanouchi H, et al.,	Acute Encephalopathy and Encephalitis in Infancy and Its Related Disorders.	Elsevier		2018	151-156
Kiyoshi Egawa, <u>Yukitoshi Takahashi</u>	Epilpepsy in Dentato-rubro-pallido-luysian atrophy (DRPLA).	Shorvon et al.,	The Causes of Epilepsy.	Cambridge University Press		in press	
高橋幸利、堀野朝子	Rasmussen脳炎(症候群)		稀少てんかん診療指標	診断と治療社	東京	2017年	142-145
高橋幸利、小池敬義	その他の内科的薬物治療		稀少てんかん診療指標	診断と治療社	東京	2017年	203-206
高橋幸利、大松泰生	免疫とてんかん		稀少てんかん診療指標	診断と治療社	東京	2017年	23-27
高橋幸利	免疫介在性てんかん/抗体介在性てんかん(てんかんの自己抗体を含む)	須貝研司	てんかん学用語事典	診断と治療社	東京	2017年	77

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Pagnamenta AT, <u>Murakami Y</u> , 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.	25(6)	669-679	2017
Johnstone DL, Nguyen TT, <u>Murakami Y</u> , Kernohan KD, Tétreault M, Goldsmith C, Doja A, Wagner JD, Huang L, Hartley T, St-Denis A, le Deist F, Majewski J, Bulman DE;	Johnstone DL, Nguyen TT, <u>Murakami Y</u> , Kernohan KD, Tétreault M, Goldsmith C, Doja A, Wagner JD, Huang L, Hartley T, St-Denis A, le Deist F, Majewski J, Bulman DE;	Hum Mol Genet.	26(9)	1706-1715	2017
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, <u>Murakami Y</u> .	Phenotype-genotype correlations of PIGO deficiency with variable phenotypes from infantile lethality to mild learning difficulties.	Hum Mutat..	38(7)	805-815	2017

<p>Kohashi K, Ishiyama A, Yuasa S, Tanaka T, Miya K, Adachi Y, Sato N, Saitsu H, Ohba C, Matsumoto N, <u>Murakami Y</u>, Kinoshita T, Sugai K, Sasaki M</p>	<p>Epileptic apnea in a patient with inherited glycosylphosphatidylinositol anchor deficiency and PIGT mutations.</p>	<p>Brain Dev</p>	<p>40(1)</p>	<p>53-57.</p>	<p>2018</p>
<p>Nguyen TTM, <u>Murakami Y</u>, 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.</p>	<p>Mutations in GPAA1, Encoding a GPI Transamidase Complex Protein, Cause Developmental Delay, Epilepsy, Cerebellar Atrophy, and Osteopenia.</p>	<p>Am J Hum Genet.</p>	<p>101(5)</p>	<p>856-865</p>	<p>2017</p>
<p>Liu YS, Guo XY, Hirata T, Rong Y, Motooka D, Kitajima T, <u>Murakami Y</u>, Gao XD, Nakamura S, Kinoshita T, Fujita M.</p>	<p><i>N</i>-Glycan-dependent protein folding and endoplasmic reticulum retention regulate GPI-anchor processing.</p>	<p>J Cell Biol.</p>	<p>217(2)</p>	<p>585-599</p>	<p>2017</p>

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.	9(1)	405	2018
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.	20(1)	42-50	2018
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.	doi: 10.1002/humu.23420.		2018
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	MIWI2 as an effector of DNA methylation and gene silencing in embryonic male germ cells			
Nakanishi, K., Kukita, Y., Segawa, H., Inoue, N., Ohue, M., Katano, K.	Characterization of the T cell receptor beta chain repertoire in tumor infiltrating lymphocytes	Cancer Med.	5(9)	2513-2521	2016
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	1860(6)	1118-1128	2016
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	1861(2)	1-14	2017
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 Science	108(6)	1128-1134	2017

Akazawa, T., Ohashi, T., Wijewardana, V., Sugiura, K., <u>Inoue, N.</u>	Development of a vaccine based on bacteria-mimicking tumor cells coated with novel engineered TLR2 ligands	<i>Cancer Science</i>			2018 <i>In press</i>
John C Kingswood, <u>Yukitoshi Takahashi</u> et al.,	TuberOus SCLerosis registry to increase disease Awareness (TOSCA) – baseline data on 2093 patients.	Orphanet Journal of Rare Diseases	12(1)		2017
Yoshiaki Yamamoto, <u>Yukitoshi Takahashi</u> et al.,	Effect of CYP inducers/inhibitors on the topiramate concentration: Clinical value of therapeutic drug monitoring.	Therapeutic Drug Monitoring	39(1)		2017
Toshihiro Jogamoto, <u>Yukitoshi Takahashi</u> et al.,	Add-on stiripentol elevates serum valproate levels in patients with or without concomitant topiramate therapy.	Epilepsy Research	130	7-12	2017
Kimizu T, <u>Takahashi Y</u> et al.,	A case of early onset epileptic encephalopathy with de novo mutation in <i>SLC35A2</i> : Clinical features and treatment for epilepsy.	Brain & Development	39	256-260	2017
Taku Omata, <u>Yukitoshi Takahashi</u> et al.,	Ovarian Teratoma Development after Anti-NMDA Receptor Encephalitis Treatment.	Brain & Development	39	448-451	2017
Ryuki Matsuura, <u>Yukitoshi Takahashi</u> et al.,	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	19	94-98	2017
Shin-Seok Lee, D. Park, <u>Y. Takahashi</u> , 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	35	S54-S60	2017
Oikawa Y, Okubo Y, Numata-Uematsu Y, Aihara Y, Kitamura T, Takayanagi M, <u>Takahashi Y</u> , Kure S, Uematsu M,	Initial vasodilatation in a child with reversible cerebral vasoconstriction syndrome	J Clin Neurosci.	39	108-110	2017
<u>高橋幸利</u>	先生の知りたい最新医学がここにある : 「小児てんかん」	健	45(10)	48-50	2017

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	49	28-31	2017
西口奈菜子、里籠晴、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	49	46-50	2017
束本和紀、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	49	54-56	2017
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.	臨床神経学	57	37-40	2017
千葉悠平、勝瀬大海、斎藤知之、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
高橋幸利、西村成子、高尾恵美子、笠井理沙、榎田かおる	非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の分子病態.	Neuroinfection	22	56-61	2017
高橋幸利、松平敬史	ヒトパピローマウイルス（子宮頸がん）ワクチン後にみられる中枢神経関連症状.	日本内科学会雑誌	106	1591-1597	2017