

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28年度～29年度 総合研究報告書

研究代表者 村上良子

平成 30 (2018) 年 5 月

目 次

I . 総合研究報告

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) 指定難病資料

(資料) 小児慢性特定疾病資料

II . 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 33

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.
- 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、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、山本悌司、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

指定難病 資料

320 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

概要

1. 概要

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。GPI が欠損するとこれらの全ての蛋白質が細胞表面に発現できない。現在までに 27 個の遺伝子が GPI アンカー型蛋白質の生合成や、修飾に必要であることがわかっている。最近、これらの遺伝子の変異による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(Inherited GPI deficiency: IGD)が次々と見つかり、現在までに 15 種類の遺伝子による IGD が報告されている。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ると思われる。

2. 原因

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。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. 症状

必須症状は、精神・運動発達の遅れで、多くはてんかんを伴う。大田原症候群・ウエスト症候群など乳児早期発症の難治性てんかんと診断された患者のなかにも見つかり、他によく見られる特徴として顔貌異常(両眼解離、 TENT 状の口)、手指・足趾の異常(末節骨の短縮、爪の欠損等)、難聴、その他の奇形(肛門・直腸の異常、ヒルシュスプルング病、水腎症等)等がある。一部の患者では高 ALP 血症がみられるので、診断の良い指標となっている。末梢血顆粒球のフローサイトメトリー検査で GPI アンカー型タンパク質である CD16 の発現低下があることで診断が確定するが、責任遺伝子の同定のためにターゲットエクソームあるいは全エクソーム解析による遺伝子解析を必要とする。

4. 治療法

IGD にみられるてんかんの原因の一つとして、神経細胞表面に発現する ALP の発現低下によりビタミン B₆ の脱リン酸化がおこらないため、細胞内に取り込めないことがあげられる。細胞内のビタミン B₆ が欠乏すると、神経細胞の興奮を押さえる GABA 合成が低下するので痙攣発作がおこる。リン酸化のないビタミン B₆ (ピリドキシン)の投与がてんかん発作に有効な症例がある。その他にも有効な補充療法の開発にむけて研究が行われている。

5. 予後

遺伝子異常による疾患で、発生初期からの発達異常を伴うので根本治療は今のところない。症状の程度は軽度の知的障害等から、最重度は多臓器の奇形や難治性てんかん、重度の精神・運動発達の遅れを呈して新生児・乳児期に死亡する。また胎内死亡の症例も報告されている。最重度の症例以外の多くは成人期まで生存し、痙攣のコントロール等の対症療法を中心とする長期の療養を要する。

要件の判定に必要な事項

1. 患者数
100 人未満
2. 発病の機構
未解明(遺伝子異常による疾患であるが病態については未解明)
3. 効果的な治療方法
未確立(根本的な治療法はない。種々の対症療法。ピリドキシンの補充療法が有効な症例がある。)
4. 長期の療養
必要(発症後、生涯にわたって治療の継続を要する。)
5. 診断基準
あり(学会承認の診断基準)
6. 重症度分類
Barthel Index を用いて、85 点以下を対象とする。

情報提供元

「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」

代表者 大阪大学微生物病研究所 准教授 村上良子

「先天性 GPI 欠損症の診療ガイドラインの整備と病態解析及び治療法の開発」

代表者 大阪大学微生物病研究所 准教授 村上良子

< 診断基準 >

Definite、Probableを対象とする。

A. 症状

1. 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。

2. 他に頻度の高い症状として以下の症状がある。

新生児期、乳児期早期発症の難治性てんかん

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¹

その他の奇形：肛門・直腸の異常、無ガングリオン性巨大結腸、水腎症、心奇形など

難聴、眼・視力の異常

皮膚の異常：魚鱗癬など

筋緊張低下、関節拘縮、四肢の短縮

高アルカリホスファターゼ血症

B. 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)にて基底核に高信号、進行性の小脳萎縮、髄鞘化の遅延

C. 遺伝学的検査

GPIアンカー型タンパク質の生合成および発現・修飾・輸送に關与する遺伝子(*PIGA*、*PIGY*、*PIGQ*、*PIGH*、*PIGC*、*PIGP*、*PIGL*、*PIGW*、*PIGM*、*PIGX*、*PIGV*、*PIGN*、*PIGB*、*PIGQ*、*PIGF*、*PIGG*、*PIGZ*、*PIGK*、*PIGT*、*PIGS*、*GPAA1*、*PIGU*、*PGAP1*、*PGAP2*、*PGAP3*、*PGAP5*、*PGAP6* 等のいずれかに変異を認める。)

D. 鑑別診断

先天性GPI欠損症が原因でない大田原症候群、ウエスト症候群、ヒルシュスプルング病

< 診断のカテゴリー >

Definite: 1) Aの1 + Bの1 + Cを満たすもの

2) Bの1を満たさないが、Aの1 + Aの2のうち1項目以上 + Cを満たすもの*

Probable: Aの1 + Bの1を満たすもの

*備考: 病型によっては(PGAP1、PGAP3、PIGG 欠損症など) Bの1を満たさないものがあるので、

Aの1に加え、Aの2のうち1項目以上を満たしていれば遺伝子診断を行う。

この病型については診断のために遺伝子解析が必須である。

<重症度分類>

Barthel Index で 85 点以下を対象とする。

	質問内容	点数
1 食事	自立、自助具などの装着可、標準的時間内に食べ終える	10
	部分介助(たとえば、おかずを切って細かくしてもらう)	5
	全介助	0
2 車椅子からベッドへの移動	自立、ブレーキ、フットレストの操作も含む(歩行自立も含む)	15
	軽度の部分介助または監視を要する	10
	座ることは可能であるがほぼ全介助	5
	全介助または不可能	0
3 整容	自立(洗面、整髪、歯磨き、ひげ剃り)	5
	部分介助または不可能	0
4 トイレ動作	自立(衣服の操作、後始末を含む、ポータブル便器などを使用している場合はその洗浄も含む)	10
	部分介助、体を支える、衣服、後始末に介助を要する	5
	全介助または不可能	0
5 入浴	自立	5
	部分介助または不可能	0
6 歩行	45m以上の歩行、補装具(車椅子、歩行器は除く)の使用の有無は問わず	15
	45m以上の介助歩行、歩行器の使用を含む	10
	歩行不能の場合、車椅子にて45m以上の操作可能	5
	上記以外	0
7 階段昇降	自立、手すりなどの使用の有無は問わない	10
	介助または監視を要する	5
	不能	0
8 着替え	自立、靴、ファスナー、装具の着脱を含む	10
	部分介助、標準的な時間内、半分以上は自分で行える	5
	上記以外	0
9 排便コントロール	失禁なし、浣腸、坐薬の取り扱いも可能	10
	ときに失禁あり、浣腸、坐薬の取り扱いに介助を要する者も含む	5
	上記以外	0
10 排尿コントロール	失禁なし、収尿器の取り扱いも可能	10
	ときに失禁あり、収尿器の取り扱いに介助を要する者も含む	5
	上記以外	0

診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

- 1 . 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)。
- 2 . 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
- 3 . なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

指定難病 調査票

臨床調査個人

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

新規
更新

基本情報

受給者番号					
姓(かな)	名(かな)				
姓(漢字)	名(漢字)				
郵便番号	住所				
生年月日	西暦	年	月	日	性別 1.男 2.女
出生市区町村					
出生時氏名(変更のある場合)	姓(かな)	名(かな)			
	姓(漢字)	名(漢字)			
家族歴	1.あり 2.なし 3.不明 発症者続柄 1.父 2.母 3.子 4.同胞(男性) 5.同胞(女性) 6.祖父(父方) 7.祖母(父方) 8.祖父(母方) 9.祖母(母方) 10.いとこ 11.その他 続柄()				
発症年月	西暦	年	月		
社会保障	介護認定	1.要介護	2.要支援	3.なし	要介護度 1 2 3 4 5
生活状況					
移動の程度	1.歩き回るのが問題はない 2.いくらか問題がある 3.寝たきりである				
身の回りの管理	1.洗面や着替えに問題はない 2.いくらか問題がある 3.自分でできない				
ふだんの活動	1.問題はない 2.いくらか問題がある 3.行うことができない				
痛み/不快感	1.ない 2.中程度ある 3.ひどい				
不安/ふさぎ込み	1.問題はない 2.中程度 3.ひどく不安あるいはふさぎ込んでいる				

診断基準に関する事項

A. 症状(該当する項目に☐を記入する)

1.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がある	1.あり 2.なし 3.不明
てんかんを伴う 家族性に見られる	
2.他に頻度の高い症状	
新生児期、乳児期早期発症の難治性てんかん	1.あり 2.なし 3.不明
顔貌異常	1.あり 2.なし 3.不明
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	1.あり 2.なし 3.不明
末節骨の短縮 爪の欠損、低形成	
その他の奇形	1.あり 2.なし 3.不明
肛門、直腸の異常 ヒルシュスプルング病 無ガングリオン性巨大結腸 水腎症 心奇形 その他 ()	
難聴・眼、視力の異常	1.あり 2.なし 3.不明
難聴 眼、視力の異常	
皮膚の異常	1.あり 2.なし 3.不明
魚鱗癬 その他 ()	
筋・関節の異常	1.あり 2.なし 3.不明
筋緊張低下 関節拘縮 四肢の短縮	
高アルカリホスファターゼ (ALP) 血症	1.あり 2.なし 3.不明

B. 検査所見 (該当する項目に☑を記入する)

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	1.該当 2.非該当 3.不明
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)	1.あり 2.なし 3.不明
X線写真:手指・足趾の末節骨欠損	1.あり 2.なし 3.不明
聴性脳幹反応 (ABR) の異常	1.あり 2.なし 3.不明
脳 MRI:拡散強調画像 (DWI) にて基底核に以下の症状が見られる	1.あり 2.なし 3.不明
高信号、進行性の小脳萎縮 髄鞘化遅延	

C. 遺伝学的検査 (該当する項目に☑を記入する)

遺伝子検査の実施	1.実施 2.未実施
<i>PIGA PIGY PIGQ PIGH PIGC PIGP PIGL PIGW PIGM PIGX PIGV PIGN PIGB PIGO</i>	
<i>PIGF PIGG PIGZ PIGK PIGT PIGS GPAA1 PIGU PGAP1 PGAP2 PGAP3 PGAP5 PGAP6</i>	
その他 ()	

D. 鑑別診断

以下の疾病を鑑別し、全て除外できる。除外できた疾病には☑を記入する。	1.全て除外可 2.除外不可 3.不明
先天性 GPI 欠損症が原因でない 大田原症候群 ウエスト症候群 ヒルシュスプルング病	

<診断のカテゴリー> (該当する項目に☑を記入する)

Definite 1: Aの1+ Bの1+ Cを満たすもの
Definite 2: Bの1を満たさないが、Aの1+ Aの2のうち1項目以上+ Cを満たすもの
Probable: Aの1+ Bの1を満たすもの

いずれにも該当しない

症状の概要、経過、特記すべき事項など

--

治療その他

薬剤療法			
ビタミン B ₆ (ピリドキシン)	1.実施 2.未実施	治療効果	1.改善 2.不変 3.悪化 4.不明
その他	1.実施 2.未実施	薬物名 ()	治療効果 1.改善 2.不変 3.悪化 4.不明

重症度分類に関する事項

Barthel Index	
食事	1.自立、自助具などの装着可、標準的時間内に食べ終える(10点) 2.部分介助(たとえば、おかずを切って細かくしてもらう)(5点) 3.全介助(0点)
車椅子からベッドへの移動	1.自立、ブレーキ、フットレストの操作も含む(歩行自立も含む)(15点) 2.軽度の部分介助または監視を要する(10点) 3.座ることは可能であるがほぼ全介助(5点) 4.全介助または不可能(0点)
整容	1.自立(洗面、整髪、歯磨き、ひげ剃り)(5点) 2.部分介助または不可能(0点)
トイレ動作	1.自立(衣服の操作、後始末を含む、ポータブル便器などを使用している場合はその洗浄も含む)(10点) 2.部分介助、体を支える、衣服、後始末に介助を要する(5点) 3.全介助または不可能(0点)
入浴	1.自立(5点) 2.部分介助または不可能(0点)
歩行	1.45m以上の歩行、補装具(車椅子、歩行器は除く)の使用の有無は問わず(15点) 2.45m以上の介助歩行、歩行器の使用を含む(10点) 3.歩行不能の場合、車椅子にて45m以上の操作可能(5点) 4.上記以外(0点)
階段昇降	1.自立、手すりなどの使用の有無は問わない(10点) 2.介助または監視を要する(5点) 3.不能(0点)
着替え	1.自立、靴、ファスナー、装具の着脱を含む(10点) 2.部分介助、標準的な時間内、半分以上は自分で行える(5点) 3.上記以外(0点)
排便コントロール	1.失禁なし、浣腸、坐薬の取り扱いも可能(10点) 2.ときに失禁あり、浣腸、坐薬の取り扱いに介助を要する者も含む(5点) 3.上記以外(0点)
排尿コントロール	1.失禁なし、収尿器の取り扱いも可能(10点) 2.ときに失禁あり、収尿器の取り扱いに介助を要する者も含む(5点) 3.上記以外(0点)
合計点数	/100点

人工呼吸器に関する事項(使用者のみ記入)

使用の有無	1.あり								
開始時期	西暦	年	月	離脱の見込み	1.あり 2.なし				
種類	1.気管切開孔を介した人工呼吸器 2.鼻マスク又は顔マスクを介した人工呼吸器								
施行状況	1.間欠的施行 2.夜間に継続的に施行 3.一日中施行 4.現在は未施行								
生活状況	食事	自立	部分介助	全介助	車椅子とベッド間の移動	自立	軽度介助	部分介助	全介助
	整容	自立	部分介助/不可能		トイレ動作	自立	部分介助	全介助	
	入浴	自立	部分介助/不可能		歩行	自立	軽度介助	部分介助	全介助
	階段昇降	自立	部分介助/不可能		着替え	介助			
	排便コントロール	自立	部分介助	不能	排尿コントロール	自立	部分介助	全介助	
	ル	自立	部分介助	全介助		自立	部分介助	全介助	

医療機関名	指定医番号
医療機関所在地	電話番号 ()
医師の氏名	印 記載年月日：西暦 年 月 日 自筆または押印のこと

- ・病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えありません。
(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限ります。)
- ・治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6か月間で最も悪い状態を記載してください。
- ・診断基準、重症度分類については、「指定難病に係る診断基準及び重症度分類等について」(平成 年 月 日健発 第 号健康局長通知)を参照の上、ご記入ください。
- ・審査のため、検査結果等について別途提出をお願いすることがあります。

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は、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 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 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

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	診断(免疫・その他の診断)	日本てんかん学会	てんかん白書～てんかん医療・研究のアクションプラン	南江堂	東京	2016年 10/20	39-40
丸栄一、岡田元宏、兼子直、柿田明美、高橋幸利	基礎研究とトランスレーショナル研究	日本てんかん学会	てんかん白書～てんかん医療・研究のアクションプラン	南江堂	東京	2016年 10/20	157-162
高橋幸利	臨床研究(小児期)	日本てんかん学会	てんかん白書～てんかん医療・研究のアクションプラン	南江堂	東京	2016年 10/20	163-165
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
Yukitoshi Takahashi 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, Yukitoshi Takahashi	Epilepsy in Dentatorubro-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
Makrythanasis P, Kato M, Zaki MS, Saito 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, <u>Murakami Y.</u> (Correspondence)	Pathogenic Variants in PIGG Cause Intellectual Disability with Seizures and Hypotonia	<i>Am J Hum Genet.</i>	98(4)	615-26	2016
Knaus A, Awaya T, Helbig I, Afawi Z, Penzziwiat 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,	Rare Noncoding Mutations Extend the Mutational Spectrum in the PGAP3 Subtype of Hyperphosphatasia with Mental Retardation Syndrome.	<i>Hum Mutat.</i>	37(8)	737-44	2016
Hogrebe M, <u>Murakami Y.</u> , 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.	<i>Am J Med Genet</i> A.	170(1 2)	3319-33 22	2016

Edvardson S, <u>Murakami Y</u> , Nguyen TT, Shahrour 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 (<i>PIGC</i>) gene are associated with epilepsy and intellectual disability.	J Med Genet.	54(3)	196-201	2016
Lee GH, Fujita M, Takaoka K, <u>Murakami Y</u> , 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.	215(5)	705-718.	2016
Kolicheski AL, Johnson GS, Mhlanga-Mutangadura T, Taylor JF, Schnabel RD, Kinoshita T, <u>Murakami Y</u> , O'Brien DP.	A homozygous PIGN missense mutation in Soft-Coated Wheaten Terriers with a canine paroxysmal dyskinesia.	Neurogenetics.	18(1)	39-472016	2016
Ihara S, Nakayama S, <u>Murakami Y</u> , 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.	1 ; 130(3)	602-613	2017

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

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

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				
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.	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	861(2)	1-14	2017

Ohashi, T., Aoki, M., Tomita, H., Akazawa, T., Sato, K., Kuze, B., Mizuta, K., Harada, A., Nagaoka, H., Inoue, N., and Ito, Y.	M2-like macrophage polarization in high lactic acid-producing head and neck cancer	<i>Cancer Science</i>	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	<i>Cancer Science</i>			2018 <i>In press</i>
Yukitoshi Takahashi et al.,	Immunological studies of cerebrospinal fluid from patients with CNS symptoms after human papillomavirus vaccination.	<i>Journal of Neuroimmunology</i>	298	71-78	2016
Akihiko Miyauchi, Yukitoshi Takahashi et al.,	A case of anti-NMDAR encephalitis presented hypotensive shock during plasma exchange.	<i>Brain & Development.</i>	38(4)	427-430	2016
Yoshiaki Yamamoto, Yukitoshi Takahashi et al.,	Influence of antiepileptic drugs on serum lipid levels in adult epilepsy patients.	<i>Epilepsy Research</i>	127	101-106	2016
Tatsuo Mori, Yukitoshi Takahashi et al.,	Antibodies against peptides of NMDA-type GluR in cerebrospinal fluid of patients with epileptic spasms.	<i>European Journal of Pediatric Neurology.</i>	20	865-873	2016
Takashi Matsudaira, Yukitoshi Takahashi et al.,	Cognitive dysfunction and regional cerebral blood flow changes in Japanese females following human papillomavirus vaccination.	<i>Neurology and Clinical Neuroscience</i>	4(6)	220-227	2016
Kazuyuki Inoue, Yukitoshi Takahashi et al.,	Factors that influence the pharmacokinetics of lamotrigine in Japanese patients with epilepsy.	<i>Eur J Clin Pharmacol.</i>	72(5)	555-562	2016
Mori T, Takahashi Y et al.,	Usefulness of ketogenic diet in a girl with migrating partial seizures in infancy.	<i>Brain & Development.</i>	38(6)	601-604	2016
Yuko Sato, Yukitoshi Takahashi et al.,	Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures: Pathological findings and a new therapeutic approach using tacrolimus.	<i>Brain & Development</i>	38(8)	772-776	2016
Yuki Nagasako, Yukitoshi Takahashi et al.,	Subacute lobar encephalitis presenting as cerebellar ataxia and generalized cognitive impairment with positive anti-glutamate receptor antibodies.	<i>Neurology and Clinical Neuroscience</i>	4(6)	239-242	2016

Yamaguchi Y, <u>Takahashi Y</u> et al.,	A Nationwide Survey of Pediatric Acquired Demyelinating Syndromes in Japan.	Neurology	87(19)	2006-2015	2016
Ikura T, <u>Takahashi Y</u> et al.,	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.	628	201-206	2016
Gon J, <u>Takahashi Y</u> et al.,	Encephalitis With Antibodies to GluN2B During Administration of Clozapine.	Clin Neuropharmacol.	39(6)	320-321	2016
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, 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	35	S54-S60	2017
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.	39	108-110	2017
高橋幸利	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	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	ヒトパピローマウィルス(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