

令和 3 年 7 月 5 日現在

機関番号：83801

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07865

研究課題名(和文) 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の病態解明：AMPA型GluR抗体測定系開発

研究課題名(英文) Pathophysiological study in non-herpetic acute limbic encephalitis:
establishment of assay of abs to AMPA-type GluR

研究代表者

高橋 幸利 (Takahashi, Yukitoshi)

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臨床研究部)・その他部局等・その他

研究者番号：70262764

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：ヒトAMPA型GluR(GluA1、GluA2、GluA3、GluA4の各サブユニット)とEGFPの融合タンパクを発現できるベクターを導入したHEK293T細胞を用いて、神経疾患47症例の髄液についてスクリーニングしたところ、2例の髄液でGluA1抗体、1例の髄液でGluA2抗体、1例の髄液でGluA3抗体、1例の髄液でGluA4抗体を検出できた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ヒトAMPA型GluR(GluA1、GluA2、GluA3、GluA4の各サブユニット)とEGFPの融合タンパクを発現できるベクターを導入したHEK293T細胞を作成し、AMPA型GluR抗体検出が可能となった。今後、AMPA型GluR抗体による神経免疫疾患の診断が可能となり、早期免疫治療が可能となり、予後が改善できる。

研究成果の概要(英文)：We constructed HEK293T cells expressing GluA1, GluA2, GluA3, or GluA4 with EGFP-conjugated vectors, and established immune screening system for antibodies to GluA1, GluA2, GluA3, or GluA4. In the preliminary screening for antibodies to AMPA-type GluRs using CSF from 38 patients of neurological diseases, we found antibodies to GluA1 in two patients, antibodies to GluA2 in one patient, antibodies to GluA3 in one patient, and antibodies to GluA4 in one patient.

研究分野：神経免疫学

キーワード：AMPA型GluR 自己抗体 行動異常 てんかん 学習障害

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

我々は、グルタミン酸受容体 (GluR) のうちの記憶学習等に関与する NMDA 型 GluR サブユニットの一つである GluN2B ($\epsilon 2$, NR2B) と、マウスでは小脳プルキンエ細胞に発現するとされる GluD2 ($\delta 2$) について、遺伝子組み換え技術を用いて作成した抗原による自己抗体検出システム (イムノプロット法) を確立し (Takahashi, et al. Neurology 2003)、Rasmussen 症候群において GluN2B 抗体の変動経過を解析 (Takahashi, et al. Epilepsia 2005; Takahashi, et al. Epilepsia 2009; Fukuyama, Takahashi, et al. Epi Res 2015)、細胞傷害性 T 細胞におけるウィルス抗原と GluN2B 分子との交叉免疫反応が Rasmussen 症候群の 1 次的原因であることを明らかにした (Takahashi, et al. Clin & Dev Immunol 2006)。2008 年には GluN2B、GluN1 ($\zeta 1$, NR1) 抗体の ELISA による測定系を確立した (特願 2008 - 094032) (Fujita, Takahashi, et al. J Neuroimmunol 2012)。

我々は Rasmussen 症候群での知見を踏まえ、世界に先駆けて急性脳炎での GluR 自己免疫の研究を開始 (第 107 回日本小児科学会優秀演題賞、2004)、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (NHALE) では以下の研究成果を得ている。血清・髄液中で GluN2B、GluN1 抗体が増加、病勢に応じた経時変動をすること (Takahashi, Future Neurol 2006; Neuroinfect 2007; 臨床神経学 2008)、GluN2B、GluN1 抗体のエピトープは N 末 (細胞外ドメイン)、M3-4 間 (膜貫通部間細胞外ドメイン)、C 末 (細胞内ドメイン) と幅広く、感染病原体分子との交叉反応による抗体ではなく、NMDA 型 GluR 自身が抗原となっていること、先行症状期に GluR が発現するリンパ球、血小板がアポトーシスし、GluR 抗原が供給されている可能性が高いことを明らかにした (高橋幸利、日本小児科学会誌 2014)。

我々は NHALE の病態の中核を担うと考えてきた NMDA 型 GluR 抗体の作用機序を解明するために、NHALE 患者髄液の培養神経細胞への効果を *in vitro* で検討し、IgG 分画は CHO 細胞表面で発現させた NMDA 型 GluR 複合体を温度依存性に細胞内へ内在化させること (Takano, Takahashi, et al. Neuroscience Research 2011)、IgG 分画はシナプス外 NMDA 型 GluR 複合体の内在化を起し、興奮毒性によるアポトーシスを抑制すること、患者髄液全体の投与では興奮毒性によるアポトーシスが誘導されることを見出し、後遺症には髄液 IgG 分画よりも IgG 以外の成分が影響していることを見出した (図 1)。我々は、グルタミン酸興奮毒性 (神経感染症学会 2010)、細胞傷害性 T 細胞によるアポトーシス (神経感染症学会 2012)、抗体産生に続く補体依存性の障害 (神経感染症学会 2017) を、後遺症のメカニズムとして報告してきている。

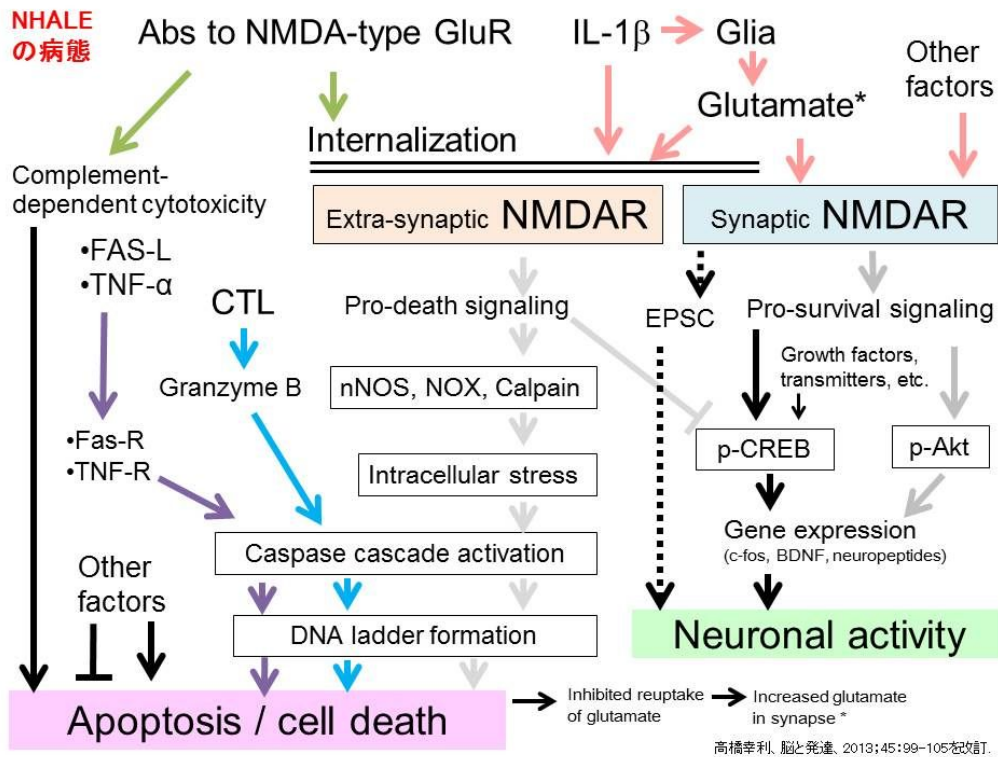


図1 NHLE の免疫病態

我々は NHLE の病態の中核を担うと考えてきた NMDA 型 GluR 抗体の作用機序を解明するために、患者髄液ではなく、ウサギで作成した GluN2B 抗体、GluN1 抗体をマウス海馬に投与し in vivo passive transfer 研究を行い、不安行動の増加(神経免疫学会 2014)、社会的行動の減少(神経免疫学会 2017)、長期記憶の障害(神経免疫学会 2015)、長期情動記憶の保持・想起の低下が起こることを報告した(特願 2014-174749)(特願 2016-186813)(図 2)。しかし、意識障害や痙攣や不随意運動などは起こらなかった。

マウスのPassive transfer行動観察試験・組織解析まとめ

20171022

	GluN2B-NT2抗体投与	GluN1-NT抗体投与
一般観察	Irritability (*6), aggressiveness	Irritability (*4)
Irwin法による観察	挙尾反応増加し、興奮性亢進(*5,3)	挙尾反応増加し、興奮性亢進(*4)
明暗試験(Light/dark test)	明室滞在時間が有意に長くなり、不安の低下を示す。(*3) ?	明箱での活動時間に影響はなく、不安をもたらし(1)
社会的行動観察(Social interaction test)	GluN2B抗体群で有意にsniffing回数が減少し、社会的交流行動に意欲を示さなくなる。(*2)	GluN1抗体群で有意にsniffing回数が減少し、社会的交流行動に意欲を示さなくなる。(*4)
高架式十字迷路(Elevated plus-maze test)	OA侵入回数は、生食群は不安記憶形成で低下、抗体群は経時的に低下しなかったが有意差なし。(*3)	OA侵入回数(3群とも経時的に低下し、抗体群では有意に高度に低下し、恐怖/不安の増加を示唆した。(*4)
受動回避試験(Passive avoidance test)	Day14において有意に潜時が低下し、長期記憶の傷害を示唆した。(*2)	GluN1抗体群ではDay14において有意に潜時が低下し、長期記憶の傷害を示唆した。(*4)
新奇物体認識試験(Novel object recognition test)	短期記憶及び視覚的認知記憶には影響を及ぼさず(2)	短期記憶及び視覚的認知記憶には影響を及ぼさず(4)
文脈恐怖条件付け試験(Contextual fear test)	新規文脈テストで、空間記憶には影響しないが、恐怖条件付け長期情動記憶の保持・想起が低下した。(*6)	対照群と同じくみ時間で、空間記憶、恐怖条件付け長期情動記憶に影響しない。(*1)
病理組織学的検査	HE染色:投与部位、海馬領域及び脳室への炎症細胞浸潤は対照と有意差なし。(*5)	投与部位の髄膜及び髄膜下に限局性の出血、炎症性細胞浸潤、ミクログリアの集簇、脳梁に限局性のミクログリアの集簇、海馬に限局性の出血、炎症性細胞浸潤、神経細胞の変性/壊死及びミクログリアの集簇あるも有意差なし。(*4)

*2, 15K7091N; *3, 14K2071N; *5, 13K4011N; *6, 15K7101N

*1, 15K7081N; *4, 15K0881N

図 2 NMDA 型 GluR 抗体の作用:ウサギ抗ヒト抗体の Passive transfer 研究

上述したように、MHALE のこれまでの申請者らの分子免疫学的病態の解明で明らかとなった NMDA 型 GluR 抗体の作用で説明できるのは、発症時にみられる辺縁系症状、後遺症としてみられる記憶障害などのみで、NHALE 急性期の意識障害、痙攣、不随意運動といった重篤な臨床症状が説明できていない。

2. 研究の目的

1. NHALE 急性期の意識障害、痙攣、不随意運動といった重篤な臨床症状を来す病態メカニズムを明らかにし、急性期治療をより有効なものにする。
2. AMPA 型 GluR の自己抗体測定系を確立し、日本国内でも測定可能とする。
3. AMPA 型 GluR 自己抗体による神経疾患の臨床症状・兆候の特徴を明らかにする。
4. AMPA 型 GluR 自己抗体の passive transfer 研究で、抗体作用を in vivo で明らかにする。

3. 研究の方法

1. AMPA 型 GluR の自己抗体測定系を確立し、日本国内でも測定可能とする(初年度)。
申請者らがすでに開発済みの NMDA 型 GluR 複合体抗体の検出法(Cell-based assay) (Takano, Takahashi, et al. Neuroscience Research2011) を元に、AMPA 型 GluR のサブユニットである GluA1、GluA2、GluA3、GluA4 の検出法を Cell-based assay で確立する。

ヒト AMPA 型 GluR と EGFP の融合タンパクを発現できるベクターを、GluA1、GluA2、GluA3、GluA4 の各サブユニットについて構築する。

AMPA 型 GluR と EGFP 融合タンパクを発現するベクターを HEK293T 細胞にレンチウィルスを用いて stable transfection する。

stable transfection した HEK293T 細胞から、GluA1、GluA2、GluA3、GluA4 の各サブユニットと EGFP の融合タンパクを細胞表面に発現する細胞を、qPCR と FACS にてスクリーニングする。

GluA1、GluA2、GluA3、GluA4 の各サブユニットと EGFP の融合タンパクを細胞表面に発現する細胞と市販の AMPA 型 GluR 抗体を用いて、血清、髄液での Cell-based assay 測定方法を確立する。

2. AMPA 型 GluR の自己抗体を NHALE 患者血清・髄液で測定する(2年目)

NHALE 患者の血清・髄液において Cell-based assay により GluA1、GluA2、GluA3、GluA4 の各サブユニットに対する AMPA 型 GluR 抗体を測定する。

NHALE 臨床症状・経過と AMPA 型 GluR 抗体の関連を検討する。

3. AMPA 型 GluR 自己抗体による神経疾患の臨床症状・兆候の特徴を明らかにする(3年目)

NHALE 以外の神経疾患の血清・髄液において Cell-based assay により GluA1、GluA2、GluA3、GluA4 の各サブユニットに対する AMPA 型 GluR 抗体を測定する。

臨床症状・経過と AMPA 型 GluR 抗体の関連を検討する。

4. AMPA 型 GluR 自己抗体の passive transfer 研究で、抗体作用を in vivo で明らかにする(3年目以降)。

GluA1、GluA2、GluA3、GluA4 の各サブユニットのうち、2.3.で明らかになった臨床的に重

要なサブユニットを選択し、ペプチドを合成しウサギに免疫し、ペプチド抗体を作成する。ペプチド抗体が AMPA 型 GluR サブユニットに結合することを 1- で作成した細胞による Cell-based assay で確認する。

4. 研究成果

2018 年度に構築した、ヒト AMPA 型 GluR (GluA1、GluA2、GluA3、GluA4 の各サブユニット) と EGFP の融合タンパクを発現できるベクターを導入した HEK293T 細胞を用いて、抗体検出条件を検討した。

GluA1+EGFP 発現細胞と市販の GluA1 抗体 (細胞外 aa271-285 がエピトープのポリクローナル抗体)を用いて、抗体検出染色条件を確立した。

GluA2+EGFP 発現細胞と市販の GluA2 抗体 (細胞外 aa179-193 がエピトープのポリクローナル抗体)を用いて、抗体検出染色条件を確立した。

GluA3+EGFP 発現細胞と市販の GluA3 抗体 (細胞外 aa372-395 がエピトープのモノクローナル抗体)を用いて、抗体検出染色条件を確立した。

GluA4+EGFP 発現細胞と市販の GluA3 抗体 (細胞外 aa3274-286 がエピトープのポリクローナル抗体)を用いて、抗体検出染色条件を確立した。

2020 年度、神経疾患 9 症例の髄液について、ヒト AMPA 型 GluR (GluA1、GluA2、GluA3、GluA4 の各サブユニット) 発現 HEK293T 細胞を用いて、前述の抗体検出染色条件でスクリーニングしたところ、1 例の髄液で GluA1 抗体を検出できた。

2021 年度、神経疾患 38 症例の髄液について、ヒト AMPA 型 GluR (GluA1、GluA2、GluA3、GluA4 の各サブユニット) 発現 HEK293T 細胞を用いて、前述の抗体検出染色条件でスクリーニングしたところ、1 例の髄液で GluA1 抗体、1 例の髄液で GluA2 抗体、1 例の髄液で GluA3 抗体、1 例の髄液で GluA4 抗体を検出できた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計25件（うち査読付論文 25件 / うち国際共著 6件 / うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Shinsaku Yoshitomi, Yukitoshi Takahashi,	4. 巻 21
2. 論文標題 Quinidine therapy and therapeutic drug monitoring in four patients with KCNT1 mutation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Epileptic Disorders	6. 最初と最後の頁 48-54
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1684/epd.2019.1026	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yoshitomi Shinsaku, Takahashi Yukitoshi, Yamaguchi Tokito, Imai Katsumi, Ishii Atsushi, Hirose Shinichi, Inoue Yushi	4. 巻 154
2. 論文標題 Efficacy and tolerability of perampanel in pediatric patients with Dravet syndrome	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Epilepsy Research	6. 最初と最後の頁 34 ~ 38
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.epilepsyres.2019.02.014	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Jansen Anna C., Takahashi Yukitoshi, Touraine Renaud, Youroukos Sotiris, Zonnenberg Bernard, Kingswood John C.	4. 巻 10
2. 論文標題 Clinical Characteristics of Subependymal Giant Cell Astrocytoma in Tuberous Sclerosis Complex	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Neurology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fneur.2019.00705	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Jansen Anna C., Takahashi Yukitoshi, Touraine Renaud, Youroukos Sotiris, Zonnenberg Bernard, Kingswood John C.	4. 巻 10
2. 論文標題 Newly Diagnosed and Growing Subependymal Giant Cell Astrocytoma in Adults With Tuberous Sclerosis Complex: Results From the International TOSCA Study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Neurology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fneur.2019.00821	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Marques Ruben, Takahashi Yukitoshi, Touraine Renaud, Youroukos Sotiris, Zonnenberg Bernard, Nabbout Rima	4. 巻 10
2. 論文標題 The TOSCA Registry for Tuberous Sclerosis?Lessons Learnt for Future Registry Development in Rare and Complex Diseases	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Neurology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fneur.2019.01182	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Yamamoto Yoshiaki, Takahashi Yukitoshi, Imai Katsumi, Ohta Akiko, Kagawa Yoshiyuki, Inoue Yushi	4. 巻 73
2. 論文標題 Prevalence and risk factors for hyponatremia in adult epilepsy patients: Large-scale cross-sectional cohort study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Seizure	6. 最初と最後の頁 26 ~ 30
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.seizure.2019.10.013	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takata Atsushi, Nakashima Mitsuko, Saitsu Hiroto, Mizuguchi Takeshi, Mitsuhashi Satomi, Takahashi Yukitoshi, Matsumoto Naomichi	4. 巻 10
2. 論文標題 Comprehensive analysis of coding variants highlights genetic complexity in developmental and epileptic encephalopathy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-10482-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kimura Nobusuke, Takahashi Yukitoshi, Shigematsu Hideo, Imai Katsumi, Ikeda Hiroko, Ootani Hideyuki, Takayama Rumiko, Mogami Yukiko, Kimura Noriko, Baba Koichi, Matsuda Kazumi, Tottori Takayasu, Usui Naotaka, Kondou Satohiko, Inoue Yushi	4. 巻 41
2. 論文標題 Risk factors of cognitive impairment in pediatric epilepsy patients with focal cortical dysplasia	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Brain and Development	6. 最初と最後の頁 77 ~ 84
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.braindev.2018.07.014	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Murakami Takenobu, Nakatani-Enomoto Setsu, Enomoto Hiroyuki, Takahashi Yukitoshi, Ugawa Yoshikazu	4. 巻 58
2. 論文標題 A Unique Shape of Brainstem Lesion that Caused Orthostatic Hypotension in Anti-NMDAR Encephalitis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 2861 ~ 2864
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.2805-19	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Matsuura Ryuki, Hamano Shin-ichiro, Daida Atsuro, Nonoyama Hazuki, Kubota Jun, Ikemoto Satoru, Hirata Yuko, Koichihara Reiko, Kikuchi Kenjiro, Yamaguchi Akira, Sakuma Hiroshi, Takahashi Yukitoshi	4. 巻 42
2. 論文標題 Serum matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 levels in autoimmune encephalitis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Brain and Development	6. 最初と最後の頁 264 ~ 269
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.braindev.2019.11.010	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamamoto Yoshiaki, Takahashi Yukitoshi, Ikeda Hiroko, Imai Katsumi, Kagawa Yoshiyuki, Inoue Yushi	4. 巻 42
2. 論文標題 Impact of CYP2C19 Phenotypes on Clinical Efficacy of Stiripentol in Japanese Patients With Dravet Syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Therapeutic Drug Monitoring	6. 最初と最後の頁 302 ~ 308
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/FTD.0000000000000676	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 1.小松原孝夫、眞柄慎一、小林悠、放上萌美、皆川雄介、岡崎実、遠山潤、高橋 幸利	4. 巻 51
2. 論文標題 てんかん発作が先行せずに発症したRasmussen脳炎 (RE with delayed seizures onset) の女兒例	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 脳と発達	6. 最初と最後の頁 254-259
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 3. 吉田太郎、亀井 淳、高橋幸利、赤坂真奈美、荒谷菜海、浅見麻耶、谷藤幸子、草野修司、小山耕太郎	4. 巻 123
2. 論文標題 インフルエンザ感染後に辺縁系症状を繰り返した自己免疫性脳炎	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本小児科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 1654-1659
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 4. 池邊記士、埴 淳美、田中 竜太、福島 富士子、京戸 玲子、河野 達夫、高橋 幸利、泉 維昌	4. 巻 123
2. 論文標題 小脳腫脹が急速に進行し救命できなかった急性小脳炎例	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本小児科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 1793-1799
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Araya Nami, Takahashi Yukitoshi, Shimono Masayuki, Fukuda Tomofumi, Kato Mitsuhiro, Nakashima Mitsuko, Matsumoto Naomichi, Saitsu Hiroto	4. 巻 5
2. 論文標題 A recurrent homozygous NHLRC1 variant in siblings with Lafora disease	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Human Genome Variation	6. 最初と最後の頁 16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41439-018-0015-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takayama Rumiko, Imai Katsumi, Ikeda Hiroko, Baba Koichi, Usui Naotaka, Takahashi Yukitoshi, Inoue Yushi	4. 巻 40
2. 論文標題 Successful hemispherotomy in two refractory epilepsy patients with cerebral hemiatrophy and contralateral EEG abnormalities	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Brain and Development	6. 最初と最後の頁 601 ~ 606
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.braindev.2018.02.014	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Mushiroda Taisei, Takahashi Yukitoshi, Onuma Teichi	4. 巻 75
2. 論文標題 Association of HLA-A*31:01 Screening With the Incidence of Carbamazepine-Induced Cutaneous Adverse Reactions in a Japanese Population	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 JAMA Neurology	6. 最初と最後の頁 842 ~ 842
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1001/jamaneurol.2018.0278	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamamoto Toshiyuki, Yamamoto-Shimajima Keiko, Ueda Yuki, Imai Katsumi, Takahashi Yukitoshi, Imagawa Eri, Miyake Noriko, Matsumoto Naomichi	4. 巻 5
2. 論文標題 Independent occurrence of de novo HSPD1 and HIP1 variants in brothers with different neurological disorders ? leukodystrophy and autism	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Human Genome Variation	6. 最初と最後の頁 18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41439-018-0020-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kingswood J Chris, Finbar, Qin Jiong, Sander Valentin, Sauter Matthias, Shah Seema, Takahashi Yukitoshi, Touraine Renaud, Youroukos Sotiris, Zonnenberg Bernard, Jansen Anna C	4. 巻 34
2. 論文標題 Renal angiomyolipoma in patients with tuberous sclerosis complex: findings from the TuberOus Sclerosis registry to increase disease Awareness	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nephrology Dialysis Transplantation	6. 最初と最後の頁 502 ~ 508
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ndt/gfy063	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Hatano Keiko, Matsumoto Hideyuki, Mitsutake Akihiko, Yoshimura Junko, Nomura Aya, Imakado Sumihisa, Takahashi Yukitoshi, Hashida Hideji	4. 巻 10
2. 論文標題 Toxic Epidermal Necrolysis in a Patient with Autoimmune Limbic Encephalitis with Anti-Glutamate Receptor Antibodies	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Case Reports in Neurology	6. 最初と最後の頁 207 ~ 212
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000491690	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Taniguchi Go, Fuse Hitomi, Okamura Yumiko, Mori Harushi, Kondo Shinsuke, Kasai Kiyoto, Takahashi Yukitoshi, Tanaka Keiko	4. 巻 10
2. 論文標題 Improvement in anti-N-methyl-d-aspartate receptor antibody-mediated temporal lobe epilepsy with amygdala enlargement without immunotherapy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Epilepsy & Behavior Case Reports	6. 最初と最後の頁 96 ~ 98
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ebcr.2018.07.005	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 de Vries Petrus J., Dahlin Maria, Lawson John A., Macaya Alfons, Marques Ruben, Nabbout Rima, O'Callaghan Finbar, Qin Jiong, Sander Valentin, Sauter Matthias, Shah Seema, Takahashi Yukitoshi, Touraine Renaud, Youroukos Sotiris, Zonnenberg Bernard, Jansen Anna C.	4. 巻 13
2. 論文標題 TSC-associated neuropsychiatric disorders (TAND): findings from the TOSCA natural history study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Orphanet Journal of Rare Diseases	6. 最初と最後の頁 157
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13023-018-0901-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Kimizu Tomokazu, Takahashi Yukitoshi, Oboshi Taikan, Horino Asako, Omatsu Hirowo, Koike Takayoshi, Yoshitomi Shinsaku, Yamaguchi Tokito, Otani Hideyuki, Ikeda Hiroko, Imai Katsumi, Shigematsu Hideo, Inoue Yushi	4. 巻 63
2. 論文標題 Chronic dysfunction of blood-brain barrier in patients with post-encephalitic/encephalopathic epilepsy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Seizure	6. 最初と最後の頁 85 ~ 90
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.seizure.2018.11.005	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nabbout Rima, Belousova Elena, Macaya Alfons, Marques Ruben, O'Callaghan Finbar, Qin Jiong, Sander Valentin, Sauter Matthias, Shah Seema, Takahashi Yukitoshi, Touraine Renaud, Youroukos Sotiris, Zonnenberg Bernard, Jansen Anna, Kingswood John C., the TOSCA Consortium and TOSCA Investigators	4. 巻 4
2. 論文標題 Epilepsy in tuberous sclerosis complex: Findings from the TOSCA Study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Epilepsia Open	6. 最初と最後の頁 73 ~ 84
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/epi4.12286	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Yoshitomi Shinsaku, Takahashi Yukitoshi, Imai Katsumi, Koshimizu Eriko, Miyatake Satoko, Nakashima Mitsuko, Saito Hiroto, Matsumoto Naomichi, Kato Mitsuhiro, Fujita Takako, Ishii Atsushi, Hirose Shinichi, Inoue Yushi	4. 巻 65
2. 論文標題 Different types of suppression-burst patterns in patients with epilepsy of infancy with migrating focal seizures (EIMFS)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Seizure	6. 最初と最後の頁 118 ~ 123
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.seizure.2019.01.009	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計9件 (うち招待講演 8件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 高橋幸利
2. 発表標題 辺縁系と脳炎、シンポジウム14：自己抗体介在性脳疾患診療の進歩、
3. 学会等名 第61回日本小児神経学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takahashi Y.
2. 発表標題 Immunotherapy in postinfectious refractory epilepsy, Symposium 5: Epilepsy- refractory epilepsy
3. 学会等名 15th Asian Oceanian Congress of Child Neurology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高橋幸利、太田晶子、
2. 発表標題 West症候群NHO-Japan 342 ACTH cases study : ACTH2回目89例発作予後
3. 学会等名 第122回日本小児科学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高橋幸利
2. 発表標題 AMPA受容体とてんかんの病態・治療
3. 学会等名 AMPA受容体を考える会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高橋幸利
2. 発表標題 脳炎とてんかん AMPA受容体が果たす役割
3. 学会等名 Fycompa Expert Meeting～ベストコースを考える～（仙台）（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高橋幸利
2. 発表標題 AMPA受容体の関与するてんかん
3. 学会等名 桜山てんかんセミナー（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高橋幸利
2. 発表標題 グルタミン酸とAMPA受容体～基礎と臨床のTranslatability～
3. 学会等名 第52回日本てんかん学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高橋幸利
2. 発表標題 てんかんにおけるAMPA受容体の役割
3. 学会等名 脳炎関連てんかん治療を考える会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高橋幸利
2. 発表標題 AMPA受容体の関与するてんかん
3. 学会等名 Glutamate Conference（招待講演）
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計0件

〔取得〕 計2件

産業財産権の名称 薬収納装置及び服薬管理システム	発明者 内田光也、高橋幸利、他	権利者 内田光也
産業財産権の種類、番号 特許、6401989	取得年 2018年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 免疫介在性てんかんの診断キット	発明者 高橋幸利、西村成子、笠井理沙	権利者 ヒューマンサイエンス
産業財産権の種類、番号 特許、6480704	取得年 2018年	国内・外国の別 国内

〔その他〕

-

6. 研究組織		
氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------