

研究種目：基盤研究（C）  
研究期間：2007-2008 年度  
課題番号：19591234  
研究課題名（和文） 急性脳炎におけるグルタミン酸受容体自己抗体・細胞性自己免疫の役割に関する研究。  
研究課題名（英文） Roles of autoantibodies to glutamate receptors and cellular immunity in acute encephalitis.  
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・部長  
研究者番号：70262764

## 研究成果の概要：

脳炎は感冒などの後に発病し後遺症を残す病気で、病態解明と治療法の開発が重要である。非ヘルペス性急性辺縁系脳炎では、グルタミン酸受容体（GluR）のひとつである GluR2 分子の幅広い領域を抗原とする抗体が産生されていて、感染ウイルスに対する抗体が GluR2 に交差反応しているのではないことが分かった。ラスムッセン脳炎では抗 GluR2 抗体を含む髄液 IgG がアポトーシスを誘導している可能性が示唆された。

## 交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	2,600,000	780,000	3,380,000
2008 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

## 研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学

キーワード：急性脳炎、ラスムッセン脳炎、辺縁系脳炎、抗 GluR2 抗体、アポトーシス、Granzyme B、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 。

## 1. 研究開始当初の背景

我々はラスムッセン脳炎の病態解明研究の中で、記憶学習・てんかん病態に直接的に関与するとされるグルタミン酸受容体（GluR）のうちの GluR2・GluR $\delta$ 2 について、遺伝子組み換え技術を用いて作成した抗原で高感度自己抗体検出システムを確立し（Takahashi Y, et al., Neurology, 2003）、その抗原を用いて細胞性自己免疫の検討を行い（Takahashi Y, et al., Epilepsia, 2005）、ウイルス抗原と GluR2 分子との交叉免疫反応（Takahashi Y, et al., Clinical & Developmental Immunology, 2006）がラスムッセン脳炎の神経自己免疫の原因であることを報告してきた。

急性脳炎は小児期の後天性脳障害の重要な原因で、その治療法の向上は多くの小児科医の念願である。我々は非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の GluR 自己免疫を研究し、抗 GluR2 抗体が発病初期に出現し、そのエピトープが細胞外ドメインである N 末を含むことから、この自己抗体が何らかの機序で中枢神経系に至り、神経細胞表面の GluR2 分子の N 末と反応し、脳炎急性期症状に寄与している可能性があること、我々は推察している（Takahashi Y, Future Neurology, 2006）。

## 2. 研究の目的

(1) 急性脳炎病態生理における液性自己免疫（抗 GluR2 抗体）の役割の解明。

抗 GluRε2 抗体が培養神経細胞に及ぼす分子細胞生理学的影響を、LDH アッセイ、DNA ラダー、サイトカイン、グルタミン酸、遺伝子発現の面などから、それぞれ検討する。それらの検討結果から免疫学的治療法の開発につなげたい。

(2)急性脳炎病態生理における細胞性自己免疫の役割の解明。

急性脳炎症例の血清および髄液中のサイトカインについて BioPlex を用いて網羅的に測定、Granzyme B などの細胞障害性 T 細胞の指標を ELISA で測定し、細胞性自己免疫の関与する急性脳炎の病態部分を解明し、自己免疫介在性脳炎の免疫学的治療法の開発につなげたい。また、HLA ゲノムタイピングを行い、疾患感受性遺伝子の有無を検討する。

### 3. 研究の方法

(1) GluRε2 の全長蛋白を抗原とする抗体。

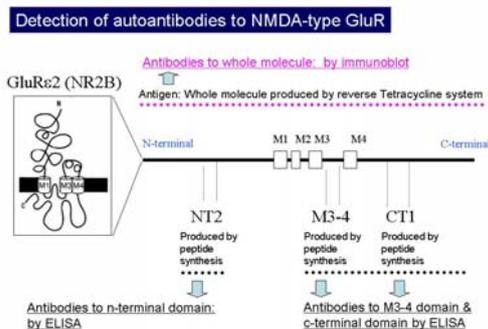
急性脳炎症例の血清及び髄液中の自己抗体を、すでに樹立済みの GluRε2 と GluRδ2 の全長蛋白を発現する NIH3T3 細胞のホモジネート上清を抗原として、IgG・IgM 分画に分けてイムノプロット法にて測定した。

(2)抗 GluRε2 抗体のエピトープ解析。

抗 GluRε2 抗体のエピトープを検討するために、GluRε2 の N 末細胞外ドメイン (NT2)、膜貫通部分 M3-4 間の細胞外ドメイン (M3-4)、C 末細胞内ドメイン (CT1) のペプチドを合成し、それらを抗原として ELISA 法により吸光度 (OD) を測定し、抗 GluRε2-NT2 抗体、抗 GluRε2-M3-4 抗体、抗 GluRε2-CT1 抗体の検討を行った。

(3)GluRε2 自己抗体の分子細胞生物学的影響評価。

急性脳炎およびラスマッセン脳炎患者の抗 GluRε2 抗体陽性髄液から IgG 分画を抽出し、ラット胎児 1 次培養神経細胞 3 DIV において加え培養し、その影響を 7 DIV・10DIV において、LDH アッセイ、DNA ラダー、サイトカイン、グルタミン酸等を測定し評価した。また遺伝子発現を定量的 PCR (ライトサイクラー) で測定した。



(4)サイトカイン等の細胞性免疫指標の測定。

BioPlexを用いてIFN-γ、IL-4、IL-2などのサイトカインを網羅的に測定し、CD8<sup>+</sup>T cellによる細胞障害の評価のため、Granzyme BをELISA法にて測定した。

### 4. 研究成果

(1) GluRε2 の全長蛋白を抗原とする抗体の測定。

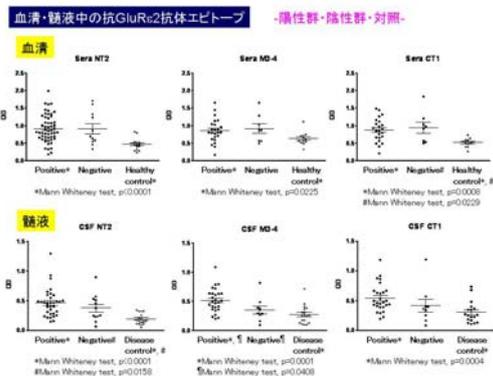
2007年4月以降2009年1月までに、1677検体の全長 GluRε2 を抗原とする抗体測定を行った。

(2)抗 GluRε2 抗体のエピトープの検討。

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎症例のうち、イムノプロット法での全長 GluRε2 を抗原とする髄液抗 GluRε2 抗体陽性例 (陽性群 35 例) と髄液・血清抗 GluRε2 抗体陰性例 (陰性群 15 例) において、抗 GluRε2 抗体エピトープの検討を行った。

血清抗 GluRε2-NT2 抗体、抗 GluRε2-M3-4 抗体、抗 GluRε2-CT1 抗体の OD 値はすべて、陽性群が対照に比べ有意に高値で、髄液抗 GluRε2-NT2 抗体、抗 GluRε2-M3-4 抗体、抗 GluRε2-CT1 抗体の OD 値はすべて、陽性群が疾病対照に比べ有意に高値であった。イムノプロット法での陰性群にも、陽性群と同じレベルの抗 GluRε2-NT2 抗体、抗 GluRε2-M3-4 抗体、抗 GluRε2-CT1 抗体 (OD 値) を示す血清・髄液が存在した。血清・髄液の抗 GluRε2-NT2 抗体、抗 GluRε2-M3-4 抗体、抗 GluRε2-CT1 抗体の OD 値は、症例ごとにほぼ同レベルの抗体値で、髄液/血清比は各抗体で有意差はなかった。死亡例では、血清抗 GluRε2-NT2 抗体、抗 GluRε2-M3-4 抗体、抗 GluRε2-CT1 抗体の高値な症例が多く、髄液抗 GluRε2-NT2 抗体は急性期入院日数と正の相関を示した。

抗 GluRε2 抗体陽性の NPNHALE では、GluRε2 分子の N 末・M3-4 間・C 末をエピトープとする抗体がほぼ等しく血清および髄液中に検出され、GluRε2 分子の幅広い領域をエピトープとする抗 GluRε2 抗体が産生されていた。



(3)GluRε2 自己抗体の分子細胞生物学的影響

評価.

ラスマッセン脳炎 9 例の髄液 IgG 画分を用いて、ラット胎児 1 次培養神経細胞への影響を検討したところ、7DIV では 3 例でかなりの DNA ラダー形成が、2 例でごく軽度の DNA ラダー形成が認められたが、4 例では見られなかった。10DIV では 5 例でかなりの DNA ラダー形成が、1 例でごく軽度の DNA ラダー形成が認められたが、3 例では見られなかった。今後、臨床指標、抗 GluR2 抗体価等との関連の検討を行う予定である。

急性脳炎症例の髄液 IgG 画分についても 6 検体で影響を測定し、現在検討中である。

(4) サイトカイン等の細胞性免疫指標の測定.

2007 年 4 月から 2009 年 1 月までに、ラスマッセン脳炎 27 検体の Granzyme B、94 検体のサイトカインを測定した。髄液 IFN- $\gamma$ 、IL-12、Granzyme B は発病初期に特に高値であり、TNF- $\alpha$  は全経過で高値であった。初回検査での髄液 TNF- $\alpha$ 、Granzyme B は疾病対照に比べて有意に高値であった。

急性脳炎の髄液サイトカイン・Granzyme B も現在測定を行っている。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 67 件)

1. Yukitoshi Takahashi, (1 番目, 4 名略) A substantial number of Rasmussen syndrome patients have increased IgG, CD4+ T cells, TNF  $\alpha$ , Granzyme B in CSF, *Epilepsia*, Published Online: Jan 21 2009 12:22AM, DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01977.x. 査読あり.
2. Yukitoshi Takahashi, (1 番目, 16 名略) Autoantibodies to NMDA-type GluR  $\epsilon$  2 in patients with Rasmussen's encephalitis and chronic progressive epilepsy partialis continua, *Epilepsia*, in press. 査読あり.
3. Hiroshi Sakuma, Yukitoshi Takahashi, (5 番目, 6 名略), Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures (AERRPS): a peculiar form of childhood encephalitis/encephalopathy due to presumed autoimmunity, *Acta Neurol Scand*, in press. 査読あり.
4. Kiyoshi Fukaya, Yukitoshi Takahashi, (6 番目, 5 名略), DEVELOPMENT OF WEARABLE AIRBAGS FOR FALLS ON THE LEVEL FLOORS, *Proceedings of International Conference on Slips, Trips and Falls 2007: From Research to Practice*, in press. 査読あり.
5. Mariko Kashiwagi, Yukitoshi Takahashi, (3 番目, 6 名略) HLA genotypes in carbamazepine-induced severe cutaneous adverse drug response in Japanese patients, *J Dermatology*, in press. 査読あり.
6. Yukitoshi Takahashi, Epitope of autoantibodies to NMDA-receptor in paraneoplastic limbic encephalitis, *Annals of Neurology*, 2008; 64: 110-111. 査読あり.
7. Kiyoshi Egawa, Yukitoshi Takahashi, (2 番目, 5 名略), Electroclinical Features of Epilepsy in Patients with Juvenile Type Dentatorubral-pallidoluyian Atrophy, *Epilepsia*, 2008; 49(12): 2041-2049. 査読あり.
8. Masaya Kubota, Yukitoshi Takahashi, Steroid-responsive chronic cerebellitis with positive glutamate receptor delta 2 antibody. *J Child Neurology*, 2008; 23: 228-230. 査読あり.
9. Takashi Ichiyama, Yukitoshi Takahashi, (3 番目, 5 名略), Cerebrospinal fluid levels of cytokines in non-herpetic acute limbic encephalitis: Comparison with herpes simplex encephalitis, *Cytokine* 2008; 44: 149-153. 査読あり.
10. Nahoko Kaniwa, Yukitoshi Takahashi, (9 番目, 17 名略) HLA-B locus in Japanese patients with anti-epileptics and allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis, *Pharmacogenomics*, 2008; 9: 1617-1622. 査読あり.
11. Yukitoshi Takahashi, (1 番目, 3 名略) Shigeo Nishimura, Tateki Fujiwara, Autoantibodies against GluR epsilon 2 in adult patients with non-paraneoplastic acute limbic encephalitis, *J Neuroimmunology*, 2008; 203: 180. 査読なし.
12. 高橋幸利, (1 番目, 15 名略)、急性脳炎の後遺症に関する調査、-ADL・てんかん発作・知的障害・精神障害・記憶障害・運動障害-、*Neuroinfection*、印刷中。査読あり。
13. 美根潤、高橋幸利, (2 番目, 6 名略)、インフルエンザワクチン接種後にみられたてんかん 3 例の病態の検討、*日本小児科学会誌*、印刷中。査読あり。
14. 高橋幸利、池上真理子、向田壮一、小児疾患診療のための病態生理 2、てんかん、*小児内科増刊号*、41: 印刷中。査読なし。
15. 高橋幸利、向田壮一、池上真理子、病気と薬パーフェクトブック 2009: てんかん、*薬局*、印刷中。査読なし。
16. 高橋幸利, (1 番目, 6 名略)、小児てんかんの診療-最近の考え方、III. てんかんと鑑別が必要な発作性疾患、6. 光感受性発作、*小児内科*、印刷中。査読なし。
17. 高橋幸利, (1 番目, 4 名略)、小児てんかんの診療-最近の考え方、II. 小児で重要なてんかん症候群、3. 小児の慢性進行性持続性部分てんかん・ラスマッセン症候群、*小児内科*、印刷中。査読なし。
18. 木全かおり、高橋幸利、藤原建樹、ビデオゲーム誘発発作における誘発因子の調査、*日本小児科学会誌*、2009; 113: 515-521. 査読あり。
19. 高橋幸利, (1 番目, 5 名略)、特集 II /抗NMDA受容体抗体と脳炎、5. グルタミン酸受容体抗体、*神経内科*、2009; 70: 87-96. 査読なし。
20. 六反田拓、高橋幸利, (4 番目, 4 名略)、血清・髄液中抗グルタミン酸受容体抗体陽性が診断を混乱させた glioblastoma の 1 例、*臨床神経学*、2008; 48: 497-500. 査読あり。
21. 永井勲久、高橋幸利, (4 番目, 4 名略)、長期の人工呼吸管理後軽快した重症非ヘルペス性辺縁系脳炎の 1 例、*神経内科* 2008; 68: 282-286. 査読あり。
22. 大谷英之、高橋幸利, (2 番目, 2 名略)、パニック障害として SSRI を投与され、てんかん発作が増悪した側頭葉てんかんの 1 例、*小児科臨床*、2008; 61: 1854-1858. 査読あり。
23. 小林史和、高橋幸利, (5 番目, 3 名略)、ウイルス性小脳炎による opsoclonus-polymyoclonia 症候群の 1 例、*神経内科*、2008; 69: 390-393. 査読あり。

24. 高橋健太郎、高橋幸利、(9 番目、7 名略)、ステロイド反応性非ヘルペス性辺縁系脳炎の 1 例、小児科、2008 ; 49 ; 2047-2051. 査読あり.
25. 高橋あんず、高橋幸利、(5 番目、4 名略)、グルタミン酸受容体  $\epsilon 2$  (GluR $\epsilon 2$ ) 抗体陽性を示したミオクローニー失立発作てんかんの男児例、脳と発達、2008 ; 40 : 38-41. 査読あり.
26. 富岡志保、高橋幸利、(6 番目、4 名略)、グルタミン酸受容体 (GluR) 抗体が陽性であった髄膜脳炎の 16 歳男児例、脳と発達、2008 ; 40 : 42-46. 査読あり.
27. 村上綾子、高橋幸利、(6 番目、4 名略)、ムンプス髄膜炎に合併した opsoclonus myoclonus ataxia syndrome の 1 例、小児科診療、2008 ; 71 : 549-552. 査読あり.
28. 山本司郎、高橋幸利、(5 番目、4 名略)、抗グルタミン酸受容体抗体陽性を示した亜急性脳炎の 1 例 : MRI・<sup>1</sup>H-MRS・SPECT の経時的変化からの検討、臨床神経、2008 ; 48 : 196-201. 査読あり.
29. 加藤裕司、高橋幸利、(5 番目、3 名略)、島津邦男、抗グルタミン酸受容体抗体の脳炎における臨床的意義、臨床神経、2008 ; 48 : 212-213. 査読あり.
30. 林北見、高橋幸利、(5 番目、5 名略)、小児神経学領域における phenobarbital 注射剤の使用実態調査、脳と発達、2008 ; 40 : 155-156. 査読あり.
31. 川嶋将司、高橋幸利、(3 番目、2 名略)、高齢発症の抗グルタミン酸受容体抗体陽性、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎、神経内科 2008 ; 68 : 179-182. 査読あり.
32. 高橋幸利、西村成子、角替央野、急性辺縁系脳炎におけるグルタミン酸受容体自己免疫の病態、Clinical Neuroscience, 2008 ; 26 : 508-511. 査読なし.
33. 高橋幸利、急性非ヘルペス性脳炎-自己免疫のアプローチ、Neuroinfection, 2008 ; 6 : 85-92. 査読なし.
34. 高橋幸利、(1 番目、4 名略)、てんかんの最新情報、9. 免疫学的病態解明・診断と治療、PharmaMedica、2008 ; 26 : 51-54. 査読なし.
35. 高橋幸利、(1 番目、4 名略)、3. 抗GluR抗体と脳炎、神経内科、2008 ; 69 : 350-358. 査読なし.
36. 高橋幸利、(1 番目、4 名略)、西村成子、角替央野、急性辺縁系脳炎・脳症とNMDA型グルタミン酸受容体、臨床神経学、2008 ; 48 : 926-929. 査読なし.
37. 山崎悦子、高橋幸利、てんかん患者の妊娠、遺伝相談、JIM、2008 ; 18 : 242-243. 査読なし.
38. 高橋幸利、(1 番目、3 名略)、ラスムッセン脳炎と非ヘルペス性急性辺縁系脳炎、臨床神経学、2008 ; 48 : 163-172. 査読なし.
39. 高橋幸利、高橋宏佳、美根潤、病気と薬パーフェクトブック 2008 : てんかん、薬局、2008 ; 59(4) 増刊号、815-822. 査読なし.
40. Muneaki Matsuo, Yukitoshi Takahashi, (2 番目、3 名略) Epilepsia partialis continua with anti-GluR・antibodies and sensory deficits, J Child Neurol. 2007 ; 22 : 1393-1396. 査読あり.
41. Aihide Yoshino, Yukitoshi Takahashi (8 番目、6 名略), Limbic encephalitis with autoantibodies against the glutamate receptor epsilon 2 mimicking temporal lobe epilepsy, Psychiatry and Clinical Neurosciences, 2007 ; 61 : 335. 査読あり.
42. Akio Kimura, Yukitoshi Takahashi (8 番目、7 名略), Autoantibodies against glutamate receptor  $\epsilon 2$  subunit detected in a subgroup of patients with reversible autoimmune limbic encephalitis, Eur Neurol. 2007 ; 58(3) : 152-158. 査読あり.
43. Hideto Nakajima, Yukitoshi Takahashi (3 番目、9 名略), A chronic progressive case of enteroviral limbic encephalitis associated with autoantibody to glutamate receptor  $\epsilon 2$ , Eur Neurol, 2007 ; 57 : 238-240. 査読あり.
44. M. Miyazaki, Y. Takahashi, (6 番目、4 名略) Encephalitis of unknown etiology with anti-GluR $\epsilon 2$  autoantibody, showing divergent neuroradiologic and clinical findings, European Neurology, 2007 ; 57 : 111-113. 査読あり.
45. Naoki Matsuo, Yukitoshi Takahashi, (5 番目、4 名略), The Correlation between IH-MR Spectroscopy and Clinical Manifestation with Tuberculous Sclerosis Complex, Neuropediatrics 2007 ; 38 : 126-129. 査読あり.
46. Nobutsune Ishikawa, Yukitoshi Takahashi, (4 番目、3 名略), Detection of autoantibodies against NMDA-type glutamate receptor in a patient with recurrent optic neuritis and transient cerebral lesions, Neuropediatrics. 2007 ; 38(5) : 257-60. 査読あり.
47. Sadahisa OKAMOTO, Yukitoshi Takahashi (3 番目、4 名略), Paraneoplastic limbic encephalitis caused by ovarian teratoma with autoantibodies to glutamate receptor, Internal Medicine, 2007 ; 46(13) : 1019-1022. 査読あり.
48. Takashi Shiihara, Yukitoshi Takahashi, (4 番目、3 名略) Acute cerebellar ataxia and consecutive cerebellitis produced by glutamate receptor  $\delta 2$  autoantibody, Brain & Development, 2007 ; 29 : 254-256. 査読あり.
49. Tohru Okanishi, Yukitoshi Takahashi (3 番目、4 名略), Multifocal cortical lesions in acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures, Brain & Development, 2007 ; 29 : 590-594. 査読あり.
50. Tomoyuki Shimokaze, Yukitoshi Takahashi (4 番目、3 名略), A case of acute cerebellitis accompanied by autoantibodies against glutamate receptor  $\delta 2$ , Brain & Development, 2007 ; 29 : 224-226. 査読あり.
51. Yoshiaki SAITO, Yukitoshi Takahashi, (8 番目、7 名略) Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures: case reports of this unusual post-encephalitic epilepsy, Brain & Development, 2007 ; 29 : 147-156. 査読あり.
52. 菊地正広、渡邊周永、高橋幸利、小児非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の 1 例、脳と発達、2007 ; 39 : 221-225. 査読あり.
53. 平野恵子、高橋幸利、(6 番目、4 名略) tacrolimus が奏効した自己免疫性脳炎の 1 例、脳と発達、2007 ; 39 : 436-439. 査読あり.
54. 新堂晃大、高橋幸利(4 番目、4 名略)、血清と髄液中の抗グルタミン酸受容体  $\epsilon 2$  抗体が陽性で非ヘルペス性急性辺縁系脳炎様の症状を呈した橋本脳症の 1 例、臨床神経学、2007 ; 47 : 629-634. 査読あり.
55. 和田裕子、高橋幸利、(5 番目、3 名略)、急性期の大量ステロイド投与が奏効した抗グルタミン酸受容体抗体陽性の非ヘルペス性脳炎の 1 例、Brain and Nerve, 2007 ; 59 : 527-532. 査読あり.
56. 小野陽一、高橋幸利、(3 番目、5 名略)、抗GluR $\epsilon 2$  抗体陽性の成人発症 hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome の 1 例、精神医学、2007 ; 49 : 401-405. 査読あり.
57. 杉山延喜、高橋幸利、(10 番目、9 名略)、麻疹・風疹混合ワクチン接種後に発症した急性小脳失調症・opsoclonus-myoclonus syndrome の 1 例、小児感染免疫、2007 ; 19 : 183-187. 査読あり.
58. 加藤裕司、高橋幸利、(6 番目、4 名略)、持続性部

- 分てんかん、動作性ミオクローヌスが持続した抗グルタミン酸受容体抗体陽性の自己免疫性脳炎、臨床神経学、2007；47：429-433. 査読あり。
59. 稲次洋平、高橋幸利、(9番目, 8名略)、右不全麻痺と失語症で発症した抗GluR抗体陽性非ヘルペス性辺縁系脳炎の1例、大阪てんかん研究会雑誌、2007；17：17-20. 査読あり。
  60. 高橋幸利、知っておきたい頻用薬の上手な使い方、抗てんかん薬、日本医事新報、No. 4326 (2007年3月24日) 43-45. 査読なし。
  61. 高橋幸利、(1番目, 6名略)、西村成子、角替央野、自己免疫反応から見たてんかん予防・治療の可能性、臨床精神薬理、2007；10：607-616. 査読なし。
  62. 高橋幸利、てんかんの免疫分子病態、Medical Science Digest, 2007；33：793-795. 査読なし。
  63. 高橋幸利、抗グルタミン酸受容体ε2抗体と辺縁系脳炎、Neuroinfection, 2007；12：39-44. 査読なし。
  64. 高橋幸利、特集：薬物と神経筋障害：診断と治療の進歩、抗てんかん薬の副作用、日本内科学会雑誌、2007；96(8)：1608-1613. 査読なし。
  65. 高橋幸利、山崎悦子、2. 抗グルタミン酸受容体抗体と急性脳炎・脳症、医学の歩み、2007；223(4)：271-275. 査読なし。
  66. 木村暁夫、高橋幸利、(3番目, 2名略)、抗GluR ε2抗体陽性成人急性脳炎患者の臨床的特徴ならびに免疫組織学的解析、医学の歩み、2007；223：300-301. 査読なし。
  67. 高橋幸利、(1番目, 6名略)、西村成子、角替央野、藤原建樹、脳炎における抗GluR抗体の意義、臨床神経学、2007；47：848-851. 査読なし。

〔学会発表〕(計 32件)

1. 高橋幸利、NMDA型グルタミン酸受容体(GluR)と神経疾患、第21回日本神経免疫学会学術集会シンポジウム、2009年3月12日、大阪。
2. 高橋幸利、てんかん診療の基本と免疫学的アプローチ、第36回東北てんかん談話会、2009年3月7日、秋田。
3. 高橋幸利、抗てんかん薬治療の基本と最近の話題、愛知県病院薬剤師会学術講演会、2009年3月5日、名古屋。
4. 高橋幸利、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎と自己免疫病態、神経疾患講演会、2009年2月20日、旭川。
5. 高橋幸利、てんかんの免疫学的アプローチ、第21回徳島てんかん談話会、2009年2月19日、徳島。
6. Yukitoshi Takahashi, Prognostic factors of the pharmacoresistance, -Immunological & biochemical factors- Franco-Japanese Expert meeting, Jan 20<sup>th</sup>, 2009, Shizuoka.
7. 高橋幸利、てんかんの自己免疫アプローチ、第23回大分てんかん懇話会、2008年11月17日、大分。
8. Yukitoshi Takahashi, et al., Autoantibodies against GluR epsilon 2 in adult patients with non-paraneoplastic acute limbic encephalitis, 9<sup>th</sup> International Congress of Neuro Immunology, October 26-30 2008, Fort Worth, Texas.
9. 高橋幸利、久保田裕子、美根潤、山崎悦子、角替央野、西村成子、藤原建樹、ラスマッセン症候群のCD8<sup>+</sup>T細胞の分子免疫学的病態研究、トランスレーションナルリサーチセッション、第42回日本てんかん学会、2008年10月18-19日、東京。
10. 高橋幸利、抗グルタミン酸受容体抗体と脳炎、第六回岡山神経内科勉強会、2008年10月17日、岡山。
11. 高橋幸利、山崎悦子、西村成子、角替央野、藤原建樹、急性非ヘルペス性辺縁系脳炎・脳症におけ

- る抗GluRε2抗体のエピトープの意義、第13回日本神経感染症学会、2008年10月10-11日、東京。
12. 高橋幸利、池田浩子、山崎悦子、藤原建樹、鹿庭なほ子、齊藤嘉朗、相原道子、個に応じた医療を目指して、カルバマゼピンによる重症薬疹に係わるHLAの研究、日本人類遺伝学会 第53回大会、2008年9月27-30日、横浜。
  13. 高橋幸利、てんかんのトピックスー新しい抗てんかん薬と自己免疫的アプローチ第55回広島てんかん懇話会、2008年9月6日、広島。
  14. 高橋幸利、てんかんの診かた-基本と最近の研究から、第22回島根てんかん研究会、2008年6月13日、出雲。
  15. 高橋幸利、山崎悦子、西村成子、角替央野、藤原建樹、小児の急性辺縁系脳炎における抗GluRε2抗体の意義、第50回日本小児神経学会、2008年5月28-31日、東京。
  16. 高橋幸利、他、シンポジウム 神経疾患と自己抗体、脳炎における抗GluR抗体の意義、第48回日本神経学会、2007年5月16日-18日、名古屋。
  17. Yukitoshi Takahashi, et al., Josep Dalmau, Symposium on anti-NMDAR antibodies encephalopathy, Acute limbic encephalitis and NMDA Receptor, 第49回日本神経学会、2008年5月15-17日、横浜。
  18. 高橋幸利、分野別シンポジウム No6 「脳炎・脳症の新しい概念、病態、治療」非ヘルペス性急性辺縁系脳炎、第111回日本小児科学会、2008年4月25日-27日、東京。
  19. 高橋幸利、他、卵巣奇形腫を合併する急性辺縁系脳炎・脳症16症例の臨床特徴と抗GluRε2抗体、第20回日本神経免疫学会学術集会、2008年4月17-18日、新潟。
  20. 高橋幸利、てんかんとグルタミン酸受容体自己免疫、第3回神経治療を考える会、2007年11月19日、仙台。
  21. 高橋幸利、てんかん診療の基本とGluR自己免疫、第27回倉敷神経内科セミナー、2007年11月15日、倉敷。
  22. 高橋幸利、他、Rasmussen症候群の宿主因子の検討：CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup>制御性T細胞、第41回日本てんかん学会、2007年11月1-2日、福岡。
  23. 高橋幸利、てんかんの自己免疫的アプローチ、第42回日本小児神経学会近畿地方会、2007年10月20日、高槻。
  24. 高橋幸利、山崎悦子、西村成子、角替央野、藤原建樹、急性非ヘルペス性脳炎-自己免疫的アプローチ、シンポジウム「ADEMおよび小児/若年女性に好発し痙攣重積を特徴とする急性非ヘルペス性脳炎特殊型」、第12回日本神経感染症学会学術集会、2007年10月12-13日、福岡。
  25. 高橋幸利、てんかんの診断から治療の流れ、FUKUI CNS ACADEMY、2007年9月27日、福井。
  26. 高橋幸利、他、ラスマッセン症候群のHLA class I supertypeの検討、第52回日本人類遺伝学会、2007年9月12日-17日、東京。
  27. 高橋幸利、てんかんの自己免疫、第11回宮崎Neuroscience研究会、2007年9月1日、宮崎。
  28. 高橋幸利、てんかんと自己免疫、第27回日本小児神経学会東海地方会、2007年7月28日、名古屋。
  29. Yukitoshi Takahashi, et al., Immunological biomarkers in CSF for the early and accurate diagnosis of Rasmussen syndrome, The 27<sup>th</sup> International Epilepsy Congress, 2007. 7. 8-13, Singapore.
  30. 高橋幸利、他、ラスマッセン症候群診断のための髄液中バイオマーカーの検討、第49回日本小児神経学会、2007年7月5-7日、大阪。
  31. 高橋幸利、他、小児神経領域における新しい遺伝

子診断の現状と問題点—遺伝子多型診断—、第110回日本小児科学会学術集会、2007年4月20日～22日、京都。

32. 高橋幸利、他、ワークショップ4、脊髄小脳変性症22症例におけるグルタミン酸受容体自己抗体の検討、第19回日本神経免疫学会学術集会、2007年4月12-13日、金沢。

〔図書〕(計6件)

1. 高橋幸利、山崎悦子、脳炎に伴うけいれん、編集：兼本浩祐、山内俊雄、精神科リュミエール、中山書店、印刷中。
2. 高橋幸利、ADHDとの鑑別を要した身体疾患の症例、症例3、編集：AD/HDの診断・治療指針に関する研究会、斎藤万比古、渡部京太、注意欠如・多動性障害-ADHD-の診断・治療ガイドライン 第3版、じほう、pp97-115。
3. 高橋幸利、抗てんかん薬、編集：伊藤澄信、頻用薬・常用薬上手に使っていますか？日常診療でよく使う薬の使い方とそのポイント、p39-42、日本医事新報社、2009年1月発行。
4. 高橋幸利、久保田裕子、大谷英之、山崎悦子、池田浩子、難治てんかん：West症候群、乳児重症ミオクロニーてんかん、脳炎後てんかん、阿部康二編集、「神経難病のすべて」、新興医学出版社、p131-139、2007年6月1日発行。
5. 大谷早苗、高橋幸利、突発性異常波、アトラス てんかんの発作間欠期・発作時脳波を読む、p15-19、診断と治療社、2007年10月25日発行。
6. 高橋幸利、光刺激で誘発される脳波異常、アトラス てんかんの発作間欠期・発作時脳波を読む、p24-27、診断と治療社、2007年10月25日発行。

〔産業財産権〕

○ 出願状況(計2件)

名称：脳炎の診断方法及び脳炎の診断システム

発明者：高橋幸利

権利者：財団法人ヒューマンサイエンス振興財団

種類：特許

番号：特願2008-094032

出願年月日：平成20年3月31日

国内外の別：国内

名称：チトクロームP450 2C9及び2C19の一塩基変異多型の塩基を検出するプライマ、プローブ、当該プライマ及びプローブを備えるキット、当該キットを備える検出装置、並びに、検出方法

発明者：高橋幸利、西村成子、野口祥紀、幾見泰洋

権利者：財団法人ヒューマンサイエンス振興財団他

種類：特許

番号：特願2008-134753

出願年月日：平成20年5月22日

国内外の別：国内

○ 取得状況(計0件)

〔その他〕

「急性辺縁系脳炎等の自己免疫介在性脳炎・脳症」の診断スキームを作成した。

<http://www.hosp.go.jp/~szec2/06/06-1-2.htm>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高橋 幸利(TAKAHASHI YUKITOSHI)

静岡てんかん・神経医療センター・臨床研究部・部長(岐阜大学医学部客員臨床系医学准教授)

研究者番号：70262764

(2) 研究分担者

藤原 建樹(FUJIWARA TATEKI)

静岡てんかん・神経医療センター・臨床研究部・室員(2007年度)

研究者番号：40045513.

西村 成子(NISHIMURA SHIGEKO)

静岡てんかん・神経医療センター・臨床研究部・室員(2007年度)

研究者番号：60393120.

(3) 連携研究者

藤原 建樹(FUJIWARA TATEKI)

静岡てんかん・神経医療センター・臨床研究部・室員(2008年度)

研究者番号：40045513.

西村 成子(NISHIMURA SHIGEKO)

静岡てんかん・神経医療センター・臨床研究部・室員(2008年度)

研究者番号：60393120.

以下の研究協力者の所属は、静岡てんかん・神経医療センターである。

角替 央野(TSUNOGA HISANO)

久保田 裕子(KUBOTA YUUKO)

今井 克美(IMAI KATSUMI)

重松 秀夫(SHIGEMATSU HIDEO)

下村 次郎(SHIMOMURA JIRO)

池田 浩子(IKEDA HIRIKO)

大谷 英之(OOTANI HIDEYUKI)

山崎 悦子(YAMASAKI ETSUKO)

大谷 早苗(OOTANI SANAE)

高橋 宏佳(TAKAHASHI HIROKA)

美根 潤(MINE JYUN)

池上 真理子(IKEGAMI MARIKO)

向田 壮一(MUKAIDA SOUITI)

高山 留美子(TAKAYAM RUMIKO)