

令和 6 年 5 月 6 日現在

機関番号：83801

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07788

研究課題名（和文）小児抗NMDA受容体脳炎の臨床・画像特徴、免疫病態の解明

研究課題名（英文）Elucidation of clinical characteristics, brain images and immunological pathophysiology in childhood NMDAR 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）・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） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：Dalmauらの抗NMDA受容体脳炎の診断基準（2019）に基づき診断した小児期発病抗NMDA受容体脳炎（確定38症例）を検討すると、Dalmauらの診断基準に記載されている特徴的の症状や自己抗体を含まない特徴的検査所見のみでは、全例を抗NMDA受容体脳炎推定症例として診断できず、髄液の抗NMDAR抗体の測定は早期診断には不可欠と考えられた。

抗NMDA受容体脳炎（成人を含む確定症例136例）において、予後に影響する急性期の臨床因子を検討したところ、急性症候性発作の出現、重積発作の持続、重症治療合併症（洞停止、ショックなどの心肺循環系合併症、敗血症などの重症感染症）が予後に大きく影響していた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

抗NMDA受容体脳炎の早期診断は予後改善に不可欠であるが、Dalmauらの診断基準にある特徴的臨床症状は確定症例の60.9%の症例で揃い、髄液細胞増多は74.3%が満たしていたにすぎず、臨床症状と髄液細胞増多のみでは、抗NMDAR脳炎を見落とすことになることが分かった。よって、早期診断のためにはNMDAR抗体（CBA）を早期に測定し、早期に結果が臨床医に報告される必要がある。

抗NMDA受容体脳炎の予後に大きく影響する、重症治療合併症（洞停止、ショックなどの心肺循環系合併症、敗血症など）を防止することが重要で、人工呼吸器、持続鎮静、血漿交換治療などにおいては、集中的な監視と早期対応が望まれる。

研究成果の概要（英文）：In our study of 38 definite cases of childhood-onset anti-NMDA receptor encephalitis diagnosed according to Dalmau et al.'s diagnostic criteria for anti-NMDA receptor encephalitis (2019), Not every case could be diagnosed as probable anti-NMDA receptor encephalitis, based only on characteristic laboratory findings without autoantibodies or characteristic symptoms. The measurement of anti-NMDAR antibodies in CSF was considered essential for early diagnosis. In anti-NMDA receptor encephalitis (136 definite cases, including adults), we examined acute clinical factors affecting prognosis, and found that the appearance of acute symptomatic seizures, persistence of status epilepticus, and severe treatment complications (cardiopulmonary circulatory complications such as sinus arrest and shock, and severe infections such as sepsis) significantly affected prognosis.

研究分野：小児神経

キーワード：抗NMDA受容体脳炎 自己抗体 グルタミン酸受容体 痙攣重積 重症薬疹 ショック

1. 研究開始当初の背景

小児期の抗 NMDA 受容体脳炎の臨床・画像特徴、有効治療、予後は、多数例での検討がなくエビデンスが乏しいが、日本人での報告はさらに少なく、未解明な点が多い。成人の発症症状の特徴である辺縁系症状を呈さない症例が小児では多く、診断、免疫修飾治療開始が遅れることも多い。また、小児期の抗 NMDA 受容体脳炎の治療法エビデンスはなく、小児の免疫病態の特徴の検討はされていないため、Dalmau らの総説に基づいて成人において行われている治療法を、倫理委員会などを経て用いているのが現状である。我々が集積した抗 NMDA 受容体脳炎 136 例（小児期発病 38 例）において、臨床・画像・治療・予後・免疫マーカーを検討し、早期診断・治療に役立つエビデンスを創出し、今後の治療法開発に貢献する。

2. 研究の目的

- ① 小児期の抗 NMDA 受容体脳炎の臨床・画像特徴の検討。
- ② 小児期の抗 NMDA 受容体脳炎の免疫病態の解明。
- ③ 小児期の抗 NMDA 受容体脳炎の治療の後方視的検討。
- ④ 小児期の抗 NMDA 受容体脳炎の中枢神経系感染後発症例の検討。

3. 研究の方法

- ① 小児期の抗 NMDA 受容体脳炎の臨床特徴の検討（2021 年度-）。
- ② 小児期の抗 NMDA 受容体脳炎の免疫病態の解明（2021 年度-）。
- ③ 小児期の抗 NMDA 受容体脳炎の治療の後方視的検討（2022 年度以降）。
- ④ 小児期の抗 NMDA 受容体脳炎の中枢神経系感染後発症例の検討（次年度以降）

4. 研究成果

①小児期の抗 NMDA 受容体脳炎の臨床特徴の検討

【方法】Dalmau らの診断基準に基づき、cell-based assay (CBA) による髄液抗 NMDA 受容体抗体陽性の小児期発病抗 NMDA 受容体脳炎（確定症例）を選び、推定症例診断に用いられる特徴的症状および検査所見について診断的意義を検討した。

【結果】当センターの抗 NMDA 受容体抗体（CBA）陽性 504 例中から、確定症例 38 例（傍腫瘍 8 例）を見出した。発病後徐々に 4/6 の特徴的症状が揃う症例が増え、最終的には 60.5% の症例で 4 症状が揃い、推定症例の基準を満たした。発病症状ごとに特徴的症状が 4 つ揃う経過は異なり（ $p < 0.0001$ ）、記憶障害＝睡眠障害＞急性発作＞言動異常＞意識障害発病群の順に 4 つの特徴的症状が揃う症例が多かった。推定症例診断に必要な髄液細胞増多は、発病後 8 日までの初期や 22 日以降の時期では見られない症例があり、特に言動異常で発病する症例では髄液細胞数正常例が 60% 以上を占めた。発病後徐々に MRI 所見が出現する症例が増え、最終的に DWI:25.0%、FLAIR:19.4% で所見が出現したが、頻度は少なく、特に発病初期では診断には役立たなかった。

【結論】小児期発病抗 NMDA 受容体脳炎（確定症例）の検討からは、特徴的症状や特徴的検査所見（髄液細胞数増多）のみでは全例を推定症例として診断できなかった。髄液の抗 NMDA 受容体抗体の

検査は早期診断には不可欠である。

小児NMDA受容体脳炎まとめ

小児期発病例: 38例

20220515

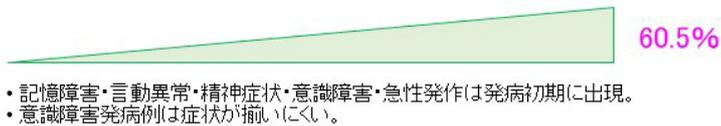
病期	先行期	急性期	回復期
----	-----	-----	-----

- 約7日
- 約50%に出現
- 発熱、頭痛など

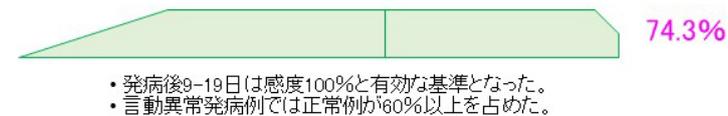
- 小児例では急性発作>言動異常>記憶障害>意識障害で発病する症例が多かった

診断感度

1.特徴的症候4/7



2.髄液細胞増多



3.髄液蛋白濃度増加



4.MRI所見

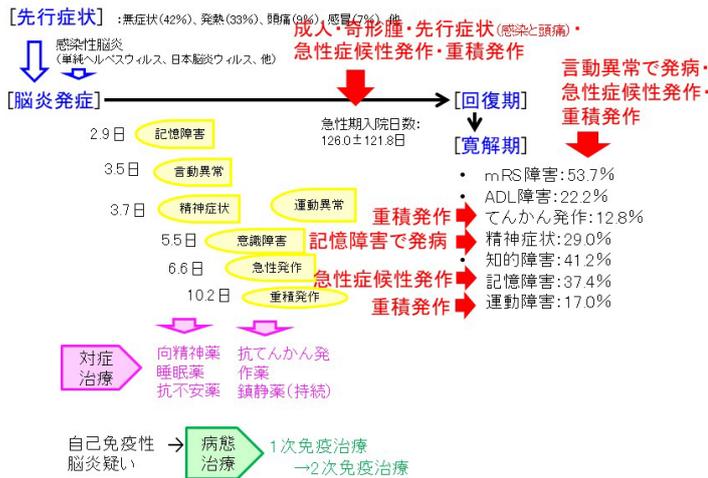


②髄液 cell-based assay 陽性抗 NMDA 受容体脳炎の予後:臨床特徴の影響

【方法】Dalmauらの診断基準に基づき、cell-based assay(CBA)による髄液抗 NMDA 受容体抗体陽性の抗 NMDA 受容体脳炎(確定症例)を選び、臨床病期は、急性期、回復期、寛解期に分類し、発病年齢、奇形種の有無、重積発作持続期間などの因子を検討した。予後因子としては急性期入院日数、modified Rankin Scale (mRS)、ADL、てんかん発作、精神症状、知的障害、記憶障害、運動障害を評価した。

【結果】当センターの NMDA 受容体抗体 (CBA)陽性 504 例中から、確定症例 136 例(奇形腫合併 61 例)を見出した。急性期-寛解期の中で予後は有意に改善した。寛解期にはmRS 障害 53.7%、ADL 障害 22.2%、てんかん発作 12.8%、精神症状 29.0%、知的障害 41.2%、記憶障害 37.4%、運動障害 17.0%を認めた。成人、奇形腫、先行症状(感染と頭痛)、急性症候性発作、重積発作持続例では有意に急性期入院日数が長かった。言動異常で発病、急性症候性発作、重積発作持続例では有意にmRS が不良であった。重積発作持続例では、てんかん発作、運動障害予後も有意に不良であった。記憶障害発病例では有意に精神症状予後が不良であった。急性症候性発作の出現した症例では有意に記憶障害が見られた。

【結論】抗 NMDA 受容体脳炎では、急性症候性発作の出現、重積発作の持続などが予後に大きく影響する。



③ 髄液 cell-based assay 抗体陽性 NMDA 受容体脳炎 136 例の検討: 急性症候性発作

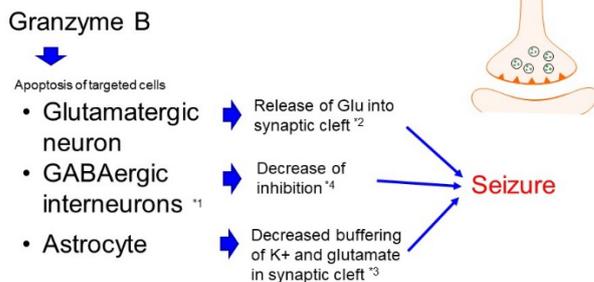
【方法】Dalmau らの診断基準に基づき、髄液 cell-based assay (CBA) 抗体陽性 NMDA 受容体脳炎 136 例(確定症例)を選択し、急性症候性発作で発病した症例(急性症候性発作群)と、経過中に急性症候性発作のなかった症例(なし群)を抽出した。急性症候性発作群の発作の特徴を検討、急性症候性発作群、なし群の髄液データを、炎症とは無関係の疾病対照群と比較し、急性症候性発作の病態を免疫学的に検討した。

【結果】当センターの抗 NMDA 受容体抗体 (CBA)陽性 504 例中から、急性症候性発作群 22 例、なし群 41 例を抽出し、疾病対照群髄液は 85 例のデータを用いた。急性症候性発作群の発病時発作型分類は、FTS, 7; FBTCS, 5; FCS, 4; FIAS, 4; FAS, 2/23 例であった。

急性症候性発作群は急性症候性発作なし群に比べて有意に発病年齢が低く、重積発作出現の割合が当然高かった。初回髄液検査の細胞数、蛋白濃度、IgG 濃度、GluN2B 抗体(ELISA)等は、急性症候性発作群となし群の間には有意差はなかった。granzyme B 濃度は急性症候性発作群、なし群ともに疾病対照に比べて有意に高値で、急性症候性発作群はなし群に比べて有意に高値であった。初回髄液サイトカイン、ケモカイン、細胞増殖因子は、急性症候性発作群となし群の間には有意差はなかった

【結論】急性症候性発作発病には granzyme B の関与が考えられ、グルタミン酸作動性ニューロン、GABA 作動性ニューロン、アストロサイトなどのアポトーシスが発作原性に寄与していることが考えられた。

Granzyme B と発作原性



¹¹ Fu Q, et al. MHC-I promotes apoptosis of GABAergic interneurons in the spinal dorsal horn and contributes to cancer induced bone pain. *Exp Neurol*. 2016; 286: 12-20
¹² 田中光一. BRAIN and NERVE 59(7):677-688, 2007
¹³ 高橋幸利, 他. てんかんと自己免疫性脳炎. *脳神経内科*2022:印刷中
¹⁴ M Avoli, et al. GABA-mediated inhibition and in vitro epileptogenesis in the human neocortex. *J Neurophysiol*. 1995; 73(2): 468-84.

④ 髄液 cell-based assay 陽性抗 NMDA 受容体脳炎の予後: 治療合併症の影響

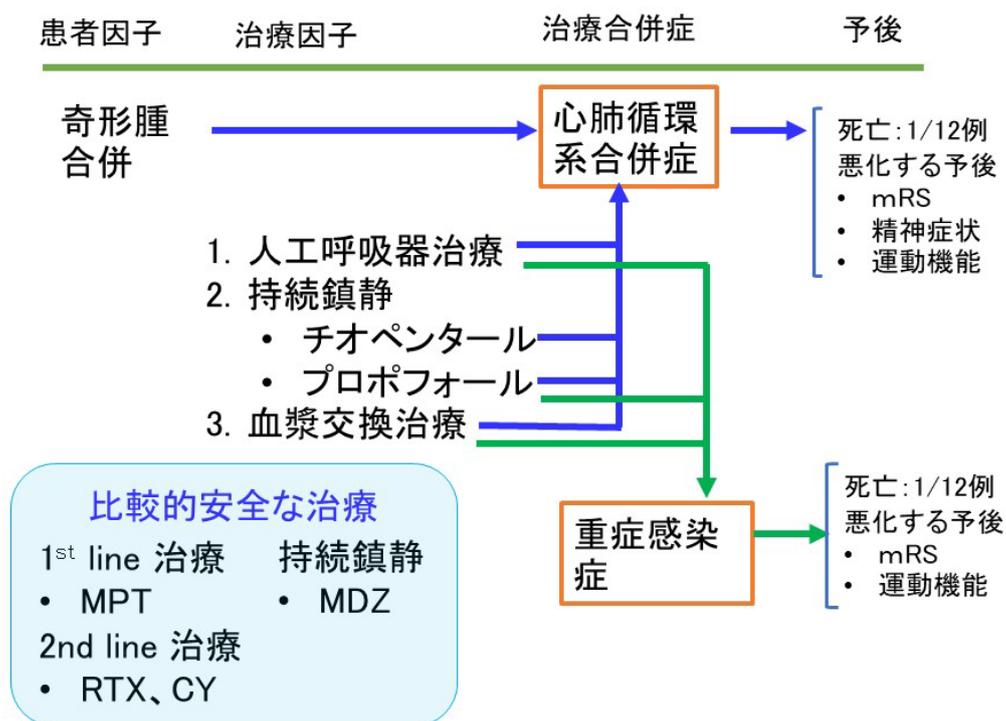
【方法】Dalmau らの診断基準に基づき、cell-based assay (CBA) による髄液 NMDA 受容体抗体陽性の抗 NMDA 受容体脳炎 (確定症例) を選び、臨床病期は急性期、回復期、寛解期に分類し、予後因子としては modified Rankin Scale (mRS)、ADL、てんかん発作、精神症状、知的障害、記憶障害、運動障害を評価した。急性期～回復期の治療合併症を検討し、合併症が予後に及ぼす影響、合併症の誘因となる検査所見、治療 (人工呼吸器、持続鎮静、免疫修飾治療など) を検討した。

【結果】当院の NMDA 受容体抗体 (CBA) 陽性 646 検体から、Dalmau の診断基準に従い髄液 CBA 陽性の抗 NMDAR 脳炎確定症例 176 例 (奇形腫合併 75 例) を抽出した。重症治療合併症は洞停止、ショックなどの心肺循環系合併症を 12 例 (8.3%) に、敗血症などの重症感染症を 12 例 (8.3%) に、重症薬疹を 2 例 (1.4%) に認めた。心肺循環系合併症症例では mRS、精神症状、運動機能が有意に悪く、奇形腫合併例、人工呼吸器治療例、チオペンタールやプロポフォールによる持続鎮静例、血漿交換治療例で有意に高頻度であった。重症感染症合併症例では mRS、運動機能が有意に悪く、人工呼吸器治療例、プロポフォールによる持続鎮静例、血漿交換治療例で有意に高頻度であった。

【結論】抗 NMDA 受容体脳炎では重症治療合併症が予後に大きく影響し、人工呼吸器、持続鎮静、血漿交換治療においては集中的な監視、早期対応が望まれる。

治療と治療合併症

20231107



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計48件（うち査読付論文 42件 / うち国際共著 4件 / うちオープンアクセス 15件）

1. 著者名 Chung Changuk, Yang Xiaoxu, Takahashi Yukitoshi, et al.,	4. 巻 55
2. 論文標題 Comprehensive multi-omic profiling of somatic mutations in malformations of cortical development	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nature Genetics	6. 最初と最後の頁 209 ~ 220
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41588-022-01276-9	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 Arai Yuto, Okanishi Tohru, Kumasaki Kensuke, Kanai Sotaro, Nishimura Yoko, Takahashi Yukitoshi, Maegaki Yoshihiro	4. 巻 45
2. 論文標題 A pediatric case of autoimmune encephalitis with chronologically moving seizure foci and cortical lesions: A case report	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Brain and Development	6. 最初と最後の頁 146 ~ 151
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.braindev.2022.10.002	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 Egawa Kiyoshi, Watanabe Miho, Shiraishi Hideaki, Sato Daisuke, Takahashi Yukitoshi, Nishio Saori, Fukuda Atsuo	4. 巻 13
2. 論文標題 Imbalanced expression of cation-chloride cotransporters as a potential therapeutic target in an Angelman syndrome mouse model	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 5685
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-023-32376-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 Noguchi Kazuhiro, Ikawa Yasuhiro, Takenaka Mika, Sakai Yuta, Fujiki Toshihiro, Kuroda Rie, Ikeda Hiroko, Nakada Satoko, Nomura Kozo, Sakai Seisho, Fukuda Masaki, Araki Raita, Takahashi Yukitoshi, Wada Taizo	4. 巻 40
2. 論文標題 Presence of identical B-cell clone in both cerebrospinal fluid and tumor tissue in a patient with opsoclonus/myoclonus syndrome associated with neuroblastoma	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Pediatric Hematology and Oncology	6. 最初と最後の頁 363 ~ 370
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/08880018.2022.2109784	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 Minamisawa Yuki, Sato Mutsumi, Saito Yoshiaki, Takeuchi Fumikazu, Miyazaki Hidehito, Odaka Mao, Yamamoto Ayako, Oyama Yoshitaka, Watanabe Yoshihiro, Takeshita Saoko, Takahashi Yukitoshi	4. 巻 14
2. 論文標題 Case report: Evolution of catatonic mutism and psychotic symptoms in an adolescent with Down syndrome: transition from Down syndrome disintegrative disorder to anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Neurology	6. 最初と最後の頁 1200541
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fneur.2023.1200541	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 Yamamoto Yoshiaki, Ohta Akiko, Usui Naotaka, Imai Katsumi, Kagawa Yoshiyuki, Takahashi Yukitoshi	4. 巻 9
2. 論文標題 Incidence trends and risk factors for hyponatremia in epilepsy patients: A large-scale real-world data study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Heliyon	6. 最初と最後の頁 e18721 ~ e18721
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.heliyon.2023.e18721	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 Tanno Yuhei, Matsudaira Takashi, Usui Naotaka, Ogawa Hiroshi, Tokumoto Kentaro, Kawaguchi Norihiko, Kondo Akihiko, Nishida Takuji, Takahashi Yukitoshi	4. 巻 8
2. 論文標題 Periictal water drinking revisited: Occurrence and lateralizing value in surgically confirmed patients with focal epilepsy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Epilepsia Open	6. 最初と最後の頁 173 ~ 182
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/epi4.12690	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 Yamamoto Yoshiaki, Ohta Akiko, Usui Naotaka, Imai Katsumi, Kagawa Yoshiyuki, Takahashi Yukitoshi	4. 巻 45
2. 論文標題 Clinical value of therapeutic drug monitoring for levetiracetam in pediatric patients with epilepsy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Brain and Development	6. 最初と最後の頁 285 ~ 292
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.braindev.2023.01.007	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 Okayama Kiminobu, Usui Naotaka, Matsudaira Takashi, Kondo Akihiko, Araki Yasukiyo, Kawaguchi Norihiko, Matsuda Kazumi, Tottori Takayasu, Terada Kiyohito, Matsumoto Riki, Takahashi Yukitoshi	4. 巻 192
2. 論文標題 Mesial temporal lobe epilepsy with amygdalar hamartoma-like lesion: Is it a distinct syndrome?	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Epilepsy Research	6. 最初と最後の頁 107140 ~ 107140
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.epilepsyres.2023.107140	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 Usui Naotaka, Kondo Akihiko, Matsuda Kazumi, Ogawa Hiroshi, Nishida Takuji, Tokumoto Kentaro, Kawaguchi Norihiko, Matsudaira Takashi, Araki Yasukiyo, Fukuoka Masataka, Omatsu Hirowo, Otani Hideyuki, Yamaguchi Tokito, Imai Katsumi, Takahashi Yukitoshi	4. 巻 online
2. 論文標題 Localized focal cortical dysplasia type II: seizure freedom with lesionectomy guided by MRI and FDG-PET	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 1 ~ 9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3171/2023.8.JNS231282	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, Shiratani Yuka, Nishida Takuji, Usui Naotaka, Imai Katsumi, Kagawa Yoshiyuki, Takahashi Yukitoshi	4. 巻 143
2. 論文標題 Effects of low-dose titration on the tolerability and safety of perampanel	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Epilepsy & Behavior	6. 最初と最後の頁 109213 ~ 109213
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.yebeh.2023.109213	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, Usui Naotaka, Matsuda Kazumi, Otani Hideyuki, Kasai Yoshinobu, Kondo Akihiko, Imai Katsumi, Takita Junko	4. 巻 153
2. 論文標題 Neuropsychological outcome after frontal surgery for pediatric-onset epilepsy with focal cortical dysplasia in adolescent and young adult	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Epilepsy & Behavior	6. 最初と最後の頁 109687 ~ 109687
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.yebeh.2024.109687	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 Yoshihiro TAURA, Takeshi YOSHIDA, Kengo KORA, Takayuki KIKUCHI, Yukitoshi TAKAHASHI, et al.,	4. 巻 56
2. 論文標題 Successful surgical intervention for atypical Rasmussen encephalitis with delayed-onset seizures: a case report	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 No to Hattatsu	6. 最初と最後の頁 125~129
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 Tokumoto Kentaro, Nishida Takuji, Kawaguchi Norihiko, Kaneko Kimihiko, Takahashi Toshiyuki, Takahashi Yukitoshi	4. 巻 98
2. 論文標題 Electroclinical features of seizures in myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated cerebral cortical encephalitis: A case report and literature review	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Seizure	6. 最初と最後の頁 13~18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.seizure.2022.04.001	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 2. Takayuki Mori, Yu Kakimoto, Satoshi Takenaka, Konomi Shimoda, Atsushi Sato, Akira Oka, Yukitoshi Takahashi, Masashi Mizuguchi	4. 巻 54
2. 論文標題 Early rituximab therapy for paraneoplastic opsoclonus-myoclonus syndrome	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 No To Hattatsu	6. 最初と最後の頁 276~279
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 Yamamoto Yoshiaki, Inoue Yushi, Usui Naotaka, Imai Katsumi, Kagawa Yoshiyuki, Takahashi Yukitoshi	4. 巻 44
2. 論文標題 Therapeutic Drug Monitoring for Rufinamide in Japanese Patients With Epilepsy: Focus on Drug Interactions, Tolerability, and Clinical Effectiveness	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Therapeutic Drug Monitoring	6. 最初と最後の頁 585~591
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/FTD.0000000000000977	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 Naoto Kuroda, Takuji Nishida, Yukitoshi Takahashi, Takahiro Hayashi	4. 巻 7
2. 論文標題 Impact of COVID-19 pandemic on epilepsy care in Japan: A national-level multicenter retrospective cohort study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Epilepsia Open	6. 最初と最後の頁 431 ~ 441
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/epi4.12616	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 Kato Mitsuhiro, Kada Akiko, Shiraishi Hideaki, Tohyama Jun, Nakagawa Eiji, Takahashi Yukitoshi, Akiyama Tomoyuki, Kakita Akiyoshi, Miyake Noriko, Fujita Atsushi, Saito Akiko M., Inoue Yushi	4. 巻 9
2. 論文標題 Sirolimus for epileptic seizures associated with focal cortical dysplasia type <scp>II</scp>	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Annals of Clinical and Translational Neurology	6. 最初と最後の頁 181 ~ 192
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/acn3.51505	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 Fukuoka Masataka, Kuki Ichiro, Hattori Yuka, Tsuji Hitomi, Horino Asako, Nukui Megumi, Inoue Takeshi, Okazaki Shin, Kawawaki Hisashi, Kunihiro Noritsugu, Uda Takehiro, Inoue Takeshi, Takahashi Yukitoshi	4. 巻 44
2. 論文標題 A case of focal cortical dysplasia type IIa with pathologically suspected bilateral Rasmussen syndrome	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Brain and Development	6. 最初と最後の頁 401 ~ 404
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.braindev.2022.02.003	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 Suzuki Toshimitsu, Takahashi Yukitoshi, Yamakawa Kazuhiro	4. 巻 12
2. 論文標題 CUX2 deficiency causes facilitation of excitatory synaptic transmission onto hippocampus and increased seizure susceptibility to kainate	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 6505
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-10715-w	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 Arai Yuto, Okanishi Tohru, Kumasaki Kensuke, Kanai Sotaro, Nishimura Yoko, Takahashi Yukitoshi, Maegaki Yoshihiro	4. 巻 45
2. 論文標題 A pediatric case of autoimmune encephalitis with chronologically moving seizure foci and cortical lesions: A case report	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Brain and Development	6. 最初と最後の頁 146 ~ 151
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.braindev.2022.10.002	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 Egawa Kiyoshi, Watanabe Miho, Shiraishi Hideaki, Sato Daisuke, Takahashi Yukitoshi, Nishio Saori, Fukuda Atsuo	4. 巻 13
2. 論文標題 Imbalanced expression of cation-chloride cotransporters as a potential therapeutic target in an Angelman syndrome mouse model	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 5685
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-023-32376-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 Noguchi Kazuhiro, Ikawa Yasuhiro, Takenaka Mika, Sakai Yuta, Fujiki Toshihiro, Kuroda Rie, Ikeda Hiroko, Nakada Satoko, Nomura Kozo, Sakai Seisho, Fukuda Masaki, Araki Raita, Takahashi Yukitoshi, Wada Taizo	4. 巻 40
2. 論文標題 Presence of identical B-cell clone in both cerebrospinal fluid and tumor tissue in a patient with opsoclonus/myoclonus syndrome associated with neuroblastoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pediatric Hematology and Oncology	6. 最初と最後の頁 363 ~ 370
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/08880018.2022.2109784	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 Motoyama Rie, Matsudaira Takashi, Terada Kiyohito, Usui Naotaka, Yoshiura Koh-ichiro, Takahashi Yukitoshi	4. 巻 19
2. 論文標題 PRRT2 mutation in a Japanese woman: Adult-onset focal epilepsy coexisting with movement disorders and cerebellar atrophy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Epilepsy & Behavior Reports	6. 最初と最後の頁 100554 ~ 100554
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ebr.2022.100554	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 Naoto Kuroda, Takafumi Kubota, Toru Horinouchi, Naoki Ikegaya, Yu Kitazawa, Satoshi Kodama, Yukitoshi Takahashi et al.,	4. 巻 14
2. 論文標題 Post-hoc analysis of a cross-sectional nationwide survey assessing psychological distress in electroencephalography technicians during the COVID-19 pandemic in Japan: Qualitative and quantitative text analysis of open-ended response data	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Epilepsy & Seizure	6. 最初と最後の頁 in press
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 Umetani Keita, Matsudaira Takashi, Usui Naotaka, Tokumoto Kentaro, Motoyama Rie, Kawaguchi Norihiko, Araki Yasukiyo, Kondo Akihiko, Nishida Takuji, Ikeda Hitoshi, Takahashi Yukitoshi	4. 巻 62
2. 論文標題 A Single-center Analysis of Three Japanese Patients with Mahjong-related Seizures	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 1227 ~ 1230
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.9798-22	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 Chung Changuk, Imai Katsumi, Takahashi Yukitoshi, Brain Somatic Mosaicism Network	4. 巻 55
2. 論文標題 Comprehensive multi-omic profiling of somatic mutations in malformations of cortical development	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nature Genetics	6. 最初と最後の頁 209 ~ 220
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41588-022-01276-9	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 Tanno Yuhei, Matsudaira Takashi, Usui Naotaka, Ogawa Hiroshi, Tokumoto Kentaro, Kawaguchi Norihiko, Kondo Akihiko, Nishida Takuji, Takahashi Yukitoshi	4. 巻 8
2. 論文標題 Periictal water drinking revisited: Occurrence and lateralizing value in surgically confirmed patients with focal epilepsy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Epilepsia Open	6. 最初と最後の頁 173 ~ 182
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/epi4.12690	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 Yamamoto Yoshiaki, Ohta Akiko, Usui Naotaka, Imai Katsumi, Kagawa Yoshiyuki, Takahashi Yukitoshi	4. 巻 45
2. 論文標題 Clinical value of therapeutic drug monitoring for levetiracetam in pediatric patients with epilepsy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Brain and Development	6. 最初と最後の頁 285 ~ 292
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.braindev.2023.01.007	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 Yoshiaki Yamamoto, Yuka Shiratan, Takuji Nishida, Naotaka Usui, Katsumi Imai, Yoshiyuki Kagawa, Yukitoshi Takahashi	4. 巻 -
2. 論文標題 Effects of low-dose titration on the tolerability and safety of perampanel	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Epilepsy & Behav	6. 最初と最後の頁 in press
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 Okayama Kiminobu, Usui Naotaka, Matsudaira Takashi, Kondo Akihiko, Araki Yasukiyo, Kawaguchi Norihiko, Matsuda Kazumi, Tottori Takayasu, Terada Kiyohito, Matsumoto Riki, Takahashi Yukitoshi	4. 巻 192
2. 論文標題 Mesial temporal lobe epilepsy with amygdalar hamartoma-like lesion: Is it a distinct syndrome?	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Epilepsy Research	6. 最初と最後の頁 107140 ~ 107140
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.epilepsyres.2023.107140	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 Yuki Minamisawa, Mutsumi Sato, Yoshiaki Saito, Fumikazu Takeuchi, Hidehito Miyazaki, Mao Odaka, Ayako Yamamoto, Yoshitaka Oyama, Yoshihiro Watanabe, Saoko Takeshita, Yukitoshi Takahashi	4. 巻 -
2. 論文標題 Case Report: Evolution of Catatonic Mutism and Psychotic Symptoms in an Adolescent with Down Syndrome: Transition from Down Syndrome Disintegrative Disorder to Anti-N-methyl-D-aspartate Receptor Encephalitis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Neurology, section Multiple Sclerosis and Neuroimmunology	6. 最初と最後の頁 in press
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 Yoshihiro TAURA, Takeshi YOSHIDA, Kengo KORA, Takayuki KIKUCHI, Yukitoshi TAKAHASHI, Tatsuji HASEGAWA, Takenori TOZAWA, Tomoko IEHARA, Tomohiro CHIYONOBU	4. 巻 -
2. 論文標題 Successful surgical intervention for atypical Rasmussen encephalitis with delayed-onset seizures: a case report	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 No to Hattatsu	6. 最初と最後の頁 in press
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 高橋幸利、石田倫也、水谷聡志、井田久仁子	4. 巻 96
2. 論文標題 てんかんと自己免疫性脳炎	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 脳神経内科	6. 最初と最後の頁 556-563
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 無
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 高橋幸利、水谷聡志、松丸重人、石田倫也、井田久仁子	4. 巻 80
2. 論文標題 Rasmussen脳炎	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 日本臨床	6. 最初と最後の頁 303-308
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 無
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 永井康平、高橋幸利、北原光	4. 巻 54
2. 論文標題 Methyl-prednisolone pulse療法後に治療終結に至った難治てんかんの1例	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 脳と発達	6. 最初と最後の頁 252-255
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 福岡正隆、高橋幸利、山口解冬、福山哲広、西村成子、高尾恵美子、笠井理沙、榎田かおる	4. 巻 54
2. 論文標題 Rasmussen症候群38例における髄液granzyme Bの検討	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 脳と発達	6. 最初と最後の頁 407-413
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 坂口恭平、林田拓也、橋本和彦、井上大詞、西口奈菜子、里龍晴、高橋幸利、吉浦孝一郎、森内浩幸	4. 巻 54
2. 論文標題 抗グルタミン酸受容体抗体高値を伴った乳児型神経軸索ジストロフィーの1例	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 脳と発達	6. 最初と最後の頁 431-436
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 高橋幸利、井田久仁子、石田倫也、松丸重人、水谷聡志	4. 巻 39
2. 論文標題 自己免疫性脳炎の歴史と展望	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 神経治療	6. 最初と最後の頁 322-326
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 無
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 高橋幸利、宮下光洋、水谷聡志、石田倫也、濱本麻希	4. 巻 80
2. 論文標題 自己免疫関連てんかんの治療	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 日本臨床	6. 最初と最後の頁 1984-1990
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 無
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 Yukitoshi Takahashi, Hiroo Omatsu, Maki Hamamoto, Mitsuhiro Miyashita, Tomoya Ishida, Satoshi Mizutan	4. 巻 -
2. 論文標題 Developmental and epileptic encephalopathies: current concepts	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 IAN Reviews in Neurology 2022 Epilepsy Innovations and Advances	6. 最初と最後の頁 68-77
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 無
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 Kawano Go, Yokochi Takaoki, Nishikomori Ryuta, Watanabe Yoriko, Ohbu Keizo, Takahashi Yukitoshi, Shintaku Haruo, Matsuishi Toyojiro	4. 巻 12
2. 論文標題 Case Report: Rituximab Improved Epileptic Spasms and EEG Abnormalities in an Infant With West Syndrome and Anti-NMDAR Encephalitis Associated With APECED	5. 発行年 2021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.2021.679164	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 Sauter Matthias, Shah Seema, Takahashi Yukitoshi, Trollmann Regina	4. 巻 16
2. 論文標題 Rare manifestations and malignancies in tuberous sclerosis complex: findings from the Tuberous Sclerosis registry to increase disease awareness (TOSCA)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Orphanet Journal of Rare Diseases	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) 10.1186/s13023-021-01917-y	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 Takahashi Yukitoshi, Ota Akiko, Tohyama Jun, Kirino Tomoko, Fujiwara Yumi, Ikeda Chizuru, Tanaka Shigeki, Takahashi Jyunya, Shinoki Toshihiko, Shiraga Hiroshi, Inoue Takushi, Fujita Hiroshi, Bonno Motoki, Nagao Masayoshi, Kaneko Hideo	4. 巻 7
2. 論文標題 Different pharmacoresistance of focal epileptic spasms, generalized epileptic spasms, and generalized epileptic spasms combined with focal seizures	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Epilepsia Open	6. 最初と最後の頁 85 ~ 97
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/epi4.12560	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 Thamcharoenvipas Titaporn, Takahashi Yukitoshi, Kimura Nobusuke, Matsuda Kazumi, Usui Naotaka	4. 巻 129
2. 論文標題 Localizing and Lateralizing Value of Seizure Onset Pattern on Surface EEG in FCD Type II	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pediatric Neurology	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) 10.1016/j.pediatrneurol.2022.01.008	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 Tsuchiya Haruka, Iwasaki Yukiko, Shoda Hirofumi, Takahashi Yukitoshi, Fujio Keishi	4. 巻 5
2. 論文標題 Limbic encephalitis in a patient with systemic lupus erythematosus successfully treated with high-dose glucocorticoids and intravenous cyclophosphamide therapy: the potential pathogenicity of anti-glutamate receptor antibodies	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Modern Rheumatology Case Reports	6. 最初と最後の頁 250 ~ 253
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/24725625.2021.1876340	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 鈴木祐、櫻井謙三、内野賢治、井上健夫、高橋幸利、長谷川泰弘、山野嘉久	4. 巻 58
2. 論文標題 免疫チェックポイント阻害薬の関連が示唆された髄膜脳炎の1例	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本老年医学会雑誌	6. 最初と最後の頁 324-629
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 高橋幸利、松丸重人、石田倫也、井田久仁子	4. 巻 96
2. 論文標題 自己免疫性脳炎・脳症の診断・治療の本邦での現状	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 脳神経内科	6. 最初と最後の頁 255-261
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 無
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11件（うち招待講演 9件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 高橋幸利、西村成子、高尾恵美子、榎田かおる、笠井理沙
2. 発表標題 自己免疫性脳炎における抗体の病的意義、抗体の病的意義の解明：総論・抗NMDA受容体抗体
3. 学会等名 第64回 日本小児神経学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高橋幸利
2. 発表標題 最新のガイドラインUPDATE、最近経験した思春期で診断されたゴーシェ病症例について
3. 学会等名 第64回 日本小児神経学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高橋幸利
2. 発表標題 ～ケトン食療法の取り組み～てんかんにおける取り組みについて
3. 学会等名 第1回日本ケトン食療法学会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yukitoshi Takahashi
2. 発表標題 Developmental epileptic encephalopathies -current concepts
3. 学会等名 18th Asian Oceanian Congress of Neurology and 29th Annual Conference of the Indian Academy of Neurology（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高橋幸利、西村成子、高尾恵美子、笠井理沙、榎田かおる、森寿、高野志保
2. 発表標題 髄液cell-based assay陽性小児NMDA受容体脳炎38例の検討：診断
3. 学会等名 第64回 日本小児神経学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高橋幸利、西村成子、高尾恵美子、笠井理沙、榎田かおる、森寿、高野志保
2. 発表標題 髄液cell-based assay抗体陽性NMDA受容体脳炎136例の検討：急性症候性発作
3. 学会等名 第55回日本てんかん学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高橋幸利
2. 発表標題 シンポジウム 4 新規の自己免疫性脳炎・脳症；update 202：自己免疫性脳炎の歴史と展望
3. 学会等名 第39回日本神経治療学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高橋幸利
2. 発表標題 シンポジウム 5 小児てんかんをどう治療していますか？：てんかん外科で発作抑制できなかった時、小児神経科医はどうする？
3. 学会等名 第49回日本小児神経外科学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yukitoshi Takahashi
2. 発表標題 Autoimmune-associated epilepsy & perampanel
3. 学会等名 China-Japan Pediatric Epilepsy Salon (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yukitoshi Takahashi
2. 発表標題 Autoimmune-associated epilepsy in childhood
3. 学会等名 Sino Japan Summit (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高橋幸利
2. 発表標題 小児自己免疫性てんかんの診断と治療
3. 学会等名 第54回日本てんかん学会学術集会 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>抗NMDA受容体脳炎 (脳科学辞典) https://bsd.neuroinf.jp/wiki/%E6%8A%97NMDA%E5%8F%97%E5%AE%B9%E4%BD%93%E8%84%B3%E7%82%8E</p>
--

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
---------	---------