

平成 30 年 7 月 8 日現在

機関番号：83801

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09634

研究課題名(和文)非ヘルペス性急性辺縁系脳炎免疫病態の解明：IgGサブクラス抗体-補体依存性障害

研究課題名(英文)Elucidation of immunological pathophysiology of non-herpetic acute limbic encephalitis: IgG subclass-complement dependent disorder

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) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：NHALE髄液中C5aは免疫修飾治療(IT)前は疾病対照に比べ高値($p=0.0271$)で、36.8%が疾病対照の $M+2SD$ 以上(陽性)であったが、IT後は有意差がなかった。iC3bは、IT前は疾病対照に比べ高値で($p<0.0001$)、66.7%が陽性、IT後も高値で($p<0.0001$)、58.3%が陽性であった。MACは、IT前は疾病対照に比べて高値で($p<0.0001$)、51.4%が陽性、IT後も高値で($p=0.0003$)、50.0%が陽性であった。CD59に有意差はなかった。【結論】NHALEの半数程度で、急性期に中枢神経系で活性化補体が増加、細胞傷害が起こっている可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Results: Before immunomodulation therapy (IT), mean level of C5a of NHALE was higher than that of DCs ($p=0.0271$), and 36.8% of patients had higher levels than mean+2SD of DCs. Evolution of C5a suggested peak level around 10 days after onsets. Before IT, mean level of iC3b in NHALE was higher than that of DCs ($p<0.0001$), and 66.7% of patients had higher levels than mean+2SD of DCs. Evolution of iC3b suggested peak level around 10 days after onsets. Before IT, mean level of MAC in NHALE was higher than that of DCs ($p<0.0001$), and 51.4% of patients had higher levels than mean+2SD of DCs. The mean level in NHALE was also higher ($p=0.0003$) after IT. Before & after IT, mean level of CD59 was not different between two groups. Conclusion: In approximately half of NHALE patients, increased activated complements may contribute to the impairment of neuronal cells in acute stage.

研究分野：神経免疫

キーワード：非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 免疫病態 GluN2B抗体 GluN1抗体 IgGサブクラス 活性化補体 免疫複合体

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高感度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)、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 (NHAE) 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、血小板が減少して、リンパ球、血小板のアポトーシスで GluR 抗原が供給されている可能性が高いことを報告してきた (高橋幸利、他、日本小児科学会誌、2014)。

NMDA 型 GluR 抗体の作用機序として、抗体が 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)、NHAE 髄液の IgG 分画はシナプス外 NMDA 型 GluR 複合体の内在化を起こし、興奮毒性によるアポトーシスを抑制すること、ウサギ GluN2B-NT2 抗体をマウス海馬に投与し Irwin 法で行動観察を行うと、不安行動の有意な増加が起こることを見いだした (特願 2014-174749)。

我々は、NMDA 型 GluR 抗体の IgG サブクラス解析を可能にし (特願 2013-211813)、NHAE では、IgG 1-4 すべてのサブクラスが疾病対照髄液に比べて高値で、IgG1 サブクラスは急性期入院日数・てんかん発作予後・認知機能予後と直線的回帰が認められ、IgG3 サブクラスは、Barthel score・てんかん発作予後・認知機能予後・運動機能予後と直線的回帰が認められることを見出した。IgG1 や IgG3 サブクラスは補体動員作用が強いことから、抗体が補体依存性の細胞傷害を誘導して、予後を悪化させている可能性を考えている。

2. 研究の目的

今回の研究では、腫瘍を合併しない非傍腫瘍性の NHAE を対象に、髄液中の活性化補体を測定する系を確立し、補体と NHAE の予後との関係を明らかにし、IgG サブクラススライ

ッチを規定するサイトカインを見出す。補体・サイトカインによる予後予測と治療継続判断を実現し、新たな免疫修飾治療法の開発に結び付けたい。

後遺症の少ない脳炎の急性期治療法を確立することが、国民ならびに多くの小児科医の念願である。

3. 研究の方法

GluN1 抗体の IgG サブクラス別定量法の確立 (2015 年度) (高橋、西村が担当):

GluN1 は NMDA 型 GluR の基本サブユニットであり、ほとんどすべての NMDA 型 GluR 複合体にサブユニットとして組み込まれている。GluN1 の細胞外ドメインの N 末を抗原とする ELISA 抗体 (GluN1-NT 抗体) は測定法を確立できているので (Fujita, Takahashi, et al. J Neuroimmunol 2012)、この ELISA の測定系を利用して、GluN2B の N 末に対する IgG 抗体 (GluN2B-NT2 抗体) のサブクラス定量法と同じく、IgG サブクラス認識 2 次抗体を用いて、GluN1-NT 抗体 IgG サブクラス定量法を ELISA で確立する。

髄液 GluN1-NT 抗体、GluN2B-NT2 抗体の IgG サブクラス別定量 (2015 年度-) (高橋、西村が担当):

非傍腫瘍性の NHAE 症例は、すでに 280 例が集積済みで、その保存髄液を用いて GluN2B-NT2 抗体の IgG サブクラス別定量を開発済みの方法 (特願 2013-211813) で開始する。GluN1-NT 抗体の IgG サブクラス別定量についても、測定法の確立を待って開始する。

髄液活性化補体: iC3b、C5a、Membrane Attack Complex (MAC)、CD59 等の測定法開発 (2016 年度以降) (高橋、笠井が担当):

細胞溶解を誘導する Membrane Attack Complex (MAC) を ELISA (ABIN584642) で測定する (図参照)。オプソニン効果をもたらす iC3b を ELISA (Quidel, A006) で測定する。炎症作用、走化作用のある C5a を ELISA (HK349) で測定する。MAC 形成抑制作用のある CD59 を ELISA (Wuhan E1Aab Science, E2116h) で測定する。うまくいかないときには、大阪大学微生物病研究所、村上准教授に指導をいただく。

4. 研究成果

GluN1 抗体の IgG サブクラス別定量法の

確立：プレートにペプチド溶液で、4 終夜コーティングする。N 末ペプチドはア GluN1 のアミノ酸配列 177 -190 (QKRLLEERES)を、C 末ペプチドは GluN1 のアミノ酸配列 889 - 902 (SSFKRRSSKDTST)を合成して作成した。コーティング後、PBS でウオッシュし、0.5% BSA in PBST を 250 μ l 加え 2 時間ブロックする。その後、PBS でウオッシュし、髄液 100 μ l (血清は 10%BSA-PBST で 1/10 希釈して 100 μ l)を入れ、37、2 時間インキュベートする。その後 PBST でウオッシュし、ヒト IgG サブクラス抗体を 100 μ l 入れ 2 時間室温に置く。その後 PBST 200 μ l でウオッシュ、TMB, H₂O₂ を当量混和し添加する。15 分後 1M H₃PO₄ 100 μ l 加え反応停止し、30 分以内に 450nm で吸光度を測定。

髄液 GluN1-NT 抗体、GluN2B-NT2 抗体の IgG サブクラス別定量：非傍腫瘍性の NHALE 症例 29 例の髄液について

GluN2B-NT2 ペプチドを用いて IgG サブクラス抗体を定量した。IgG1 は 7.25 \pm 4.22ng/ml、IgG2 は 4.42 \pm 2.84ng/ml、IgG3 は 2.09 \pm 1.60ng/ml、IgG4 は 2.68 \pm 2.36ng/ml であった。25 例の血清の IgG サブクラス抗体を定量した。IgG1 は 3.15 \pm 2.42ng/ml、IgG2 は 2.19 \pm 1.48ng/ml、IgG3 は 0.64 \pm 0.59ng/ml、IgG4 は 0.62 \pm 0.52ng/ml であった。非傍腫瘍性の NHALE 症例 10 例の髄液について GluN1-NT ペプチドを用いて IgG サブクラス抗体を定量した。IgG1 は 7.42 \pm 4.99ng/ml、IgG2 は 4.94 \pm 3.53ng/ml、IgG3 は 1.94 \pm 1.53ng/ml、IgG4 は 1.80 \pm 0.90ng/ml であった。21 例の血清の IgG サブクラス抗体を定量した。IgG1 は 5.74 \pm 2.76ng/ml、IgG2 は 5.82 \pm 2.45ng/ml、IgG3 は 0.97 \pm 0.70ng/ml、IgG4 は 1.31 \pm 1.10ng/ml であった。

髄液活性化補体：iC3b、C5a、Membrane Attack Complex(MAC)、CD59 等の測定法開発：C5a は Human C5a ELISA Kit (Hycultbiotech, HK349-1)、iC3b は MicroVue iC3b EIA Kit (Quidel, A006)、CD59 は Human CD59 glycoprotein kit(Wuhan EIAab Science, E2116h)、Complement Complex C5b-9 は、Clusterin-sC5b-9 (sMAC) Proceptor ELISA kit(コスモ・バイオ (PGB CR-002)によって測定法を確立した。

NHALE 急性期髄液の活性化補体の検討：髄液 iC3b (Mann Whitney test, $p < 0.0001$) C5a ($p = 0.0017$)および C5b-9 ($p = 0.0075$)は疾病対照に比べて有意に高値であったが、CD59 は有意差がなかった。

NHALE 急性期髄液の GluN2BIgG サブクラス抗体値と活性化補体の関連の検討：髄液活性化補体の C5a ($p = 0.0212$)は、

髄液 GluN2B-NT2 抗体 IgG サブクラスの全体値 (ELISA)と正の相関関係があった。髄液活性化補体の C5a ($p = 0.0007$)と iC3b ($p = 0.0057$)は、髄液 GluN2B-NT2 抗体 IgG2 と正の相関関係があった。髄液活性化補体の C5a ($p = 0.0050$)は、髄液 GluN2B-NT2 抗体 IgG3 と正の相関関係があった。髄液活性化補体の C5a ($p = 0.0458$)は、髄液 GluN2B-NT2 抗体 IgG4 と正の相関関係があった。

免疫治療と活性化補体の関連：C5a は免疫修飾治療 (IT)前は疾病対照に比べて有意に高値 ($p = 0.0271$)で、36.8%が M+2SD 以上であったが、IT 開始後は有意差がなかった。発病後 10 日くらいにピークとなると推測された。iC3b は、IT 前は疾病対照に比べて有意に高値で ($p < 0.0001$)、66.7%が M+2SD 以上で、IT 後も有意に高値で ($p < 0.0001$)、58.3%が M+2SD 以上であった。発病後 10 日くらいにピークとなると推測された。CD59 は明らかな有意差はなく、5.1%が M+2SD 以上で増加例は少なく、IT 後も変動を認めなかった。MAC は、IT 前は疾病対照に比べて有意に高値で ($p < 0.0001$)、51.4%が M+2SD 以上で、IT 後も有意に高値で ($p = 0.0003$)、50.0%が M+2SD 以上であった。

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 52 件)

1. Norimichi Higurashi, Yukitoshi Takahashi, et al., Immediate suppression of seizure clusters by corticosteroids in PCDH19 female epilepsy, *Seizure*, 2015; 27: 1-5.
2. Hiroshi Sakuma, Yukitoshi Takahashi, et al., Intrathecal overproduction of pro-inflammatory cytokines and chemokines in febrile infection related refractory status epilepticus, *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 2015; 86: 820-822.
3. Tetsuhiro Fukuyama, Yukitoshi Takahashi, et al., Semi-quantitative analyses of antibodies to N-methyl-D-aspartate type glutamate receptor subunits (GluN2B & GluN1) in the clinical course of Rasmussen syndrome, *Epilepsy Research*, 2015; 113: 34-43. 7 月
4. Kaori Morimoto, Yukitoshi Takahashi, et al., Analysis of a child who developed abnormal neuropsychiatric symptoms after administration of oseltamivir: a case report, *BMC Neurol.* 2015; 15: 130. doi:

- 10.1186/s12883-015-0393-2. 8月
5. Daisuke Kurita, Yukitoshi Takahashi, et al., Deterioration of clinical features of a patient with autism spectrum disorder after anti-NMDA-receptor encephalitis, *Psychiatry Clin Neurosci*. 2015; 69(8): 507. doi: 10.1111/pcn.12323. 8月
 6. Takashi Hosaka, Kiyotaka Nakamagoe, Yukitoshi Takahashi, et al., Opsoclonus associated with autoantibodies to glutamate receptors 2, *Neurological Sciences*, 2015; 36(9): 1741-1742. 9月
 7. Takahiro Furukawa, Yukitoshi Takahashi, et al., CSF cytokine profile distinguishes multifocal motor neuropathy from progressive muscular atrophy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2015; 2(5): e138. doi: 10.1212/NXI.0000000000000138.
 8. Yoshiki Kawamura, role of human herpesvirus 6B infection in mesial temporal lobe epilepsy, *Journal of Infectious Disease*, 2015; 212(7): 1014-1021.
 9. Shinsaku Yoshitomi, Yukitoshi Takahashi, et al., Three patients manifesting early infantile epileptic spasms associated with 2q24.3 microduplications, *Brain & Development*, 2015; 37(9): 874-879.
 10. Tomoyuki Saito, Maasa Hama, Yuhei Chiba, Omi Katsuse, Ayuko Kamada, Takahiro Ikura, Kaoru Minegishi, Atsushi Ihata, Yukitoshi Takahashi, et al., Brain FDG-PET reflecting clinical course of depression induced by systemic lupus erythematosus: two case reports, *Journal of the Neurological Sciences*, 2015; 358(1-2): 464-466. 11月
 11. Akiko Tamasaki, Yukitoshi Takahashi, et al., Effects of donepezil and serotonin re-uptake inhibitor on acute regression during adolescence in Down syndrome, *Brain & Development*, 2016; 38(1): 113-117.
 12. Hiroko Ikeda, Yukitoshi Takahashi, et al., Characteristic phasic evolution of convulsive seizure in PCDH19-related epilepsy, *Epileptic Disord*, 2016; 18(1): 26-33.
 13. Yukitoshi Takahashi, et al., Immunological studies of cerebrospinal fluid from patients with CNS symptoms after human papillomavirus vaccination, *Journal of Neuroimmunology*, 2016; 298: 71-78.
 14. Akihiko Miyachi, 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. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.braindev.2015.10.009>.
 15. Yoshiaki Yamamoto, Kiyohito Terada, Yukitoshi Takahashi, et al., Influence of antiepileptic drugs on serum lipid levels in adult epilepsy patients, *Epilepsy Research*, 2016; 127: 101-106.
 16. Tatsuo Mori, Yukitoshi Takahashi, et al., Antibodies against peptides of NMDA-type GluR in cerebrospinal fluid of patients with epileptic spasms, *European Journal of Paediatric Neurology*, 2016; 20: 865-873.
 17. Takashi Matsudaira, Yukitoshi Takahashi, et al., Cognitive dysfunction and regional cerebral blood flow changes in Japanese females following human papillomavirus vaccination, *Neurology and Clinical Neuroscience*, 2016; 4(6): 220-227.
 18. Kazuyuki Inoue, Yukitoshi Takahashi, et al., Factors that influence the pharmacokinetics of lamotrigine in Japanese patients with epilepsy, *Eur J Clin Pharmacol*. 2016; 72(5): 555-562.
 19. Mori T, Imai K, Oboshi T, Fujiwara Y, Takeshita S, Saito 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.
 20. Yuko Sato, Yurika Numata-Uematsu, Mitsugu Uematsu, Atsuo Kikuchi, Tojo Nakayama, Yosuke Kakisaka, Tomoko Kobayashi, Naomi Hino-Fukuyo, Hiroyoshi Suzuki, Yukitoshi Takahashi, et al., Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures: Pathological findings and a new therapeutic approach using tacrolimus, *Brain & Development*, 2016; 38(8): 772-776.
 21. Yoshiaki Yamamoto, Yukitoshi Takahashi, et al., Effect of CYP inducers/inhibitors on the topiramate concentration: Clinical value of therapeutic drug monitoring, *Ther. Drug Monit*. 2017; 39: 55-61.
 22. Hidenori Kido, Yukitoshi Takahashi, et al., Kikuchi-Fujimoto disease (histiocytic necrotizing lymphadenitis) with atypical

- encephalitis and painful testitis: a case report, *BMC Neurology* 2017 17:22
23. Kimizu T, Takahashi Y, et al., 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.
 24. Ryuki Matsuura, 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): 94-8.
 25. Yukitoshi Takahashi, et al., Autoimmune-mediated encephalitis with antibodies to NMDA-type GluRs: Early clinical diagnosis, edited by Yamanouchi H, et al., *Acute Encephalopathy and Encephalitis in Infancy and Its Related Disorders* (ISBN 9780323530903), Elsevier, pp151-156. 2018. 350 ページ
 26. Toshihiro Jogamoto, Yoshiaki Yamamoto, Mitsumasa Fukuda, Yuka Suzuki, Katsumi Imai, Yukitoshi Takahashi, Yushi Inoue, Yoko Ohtsuka, Add-on stiripentol elevates serum valproate levels in patients with or without concomitant topiramate therapy, *Epilepsy Research*, 2017; 130: 7-12.
 27. Shin-Seok Lee, D. Park, Y. Takahashi, et al., Anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibodies are associated with fibromyalgia in patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study, *Clinical and Experimental Rheumatology*, 2017; 35(suppl. 105):S54-S60.
 28. Yoshiaki Yamamoto, Naotaka Usui, Takuji Nishida, Yukitoshi Takahashi, et al., Therapeutic drug monitoring for perampanel in Japanese epilepsy patients: Influence of concomitant antiepileptic drugs, *Therapeutic Drug Monitoring*, 2017; 39: 446-449.
 29. Takahiro Kido, Yukitoshi Takahashi, et al., Combined Therapy for Anti-N-methyl D-aspartate Receptor Encephalitis, *Int J Pediatr*, 2017; 5(9): 5687-5691.
 30. John C Kingswood, Yukitoshi Takahashi, et al., Tuberous Sclerosis registry to increase disease Awareness (TOSCA) - baseline data on 2093 patients, *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2017; 12(1): 2. doi: 10.1186/s13023-016-0553-5.
 31. Taku Omata, Yukitoshi Takahashi, et al., Ovarian Teratoma Development after Anti-NMDA Receptor Encephalitis Treatment, *Brain & Development, Brain Dev.* 2017; 39(5): 448-451.
 32. Kiyotaka Nakamagoe, Seitaro Nohara, Yukitoshi Takahashi, et al., The Successful Application of Plasmapheresis in the Treatment of a Patient with Opsoclonus and Autoantibodies to Glutamate Receptor 2, *Intern Med*, 2017; 56: 2773-2778.
 33. Hideyuki Matsumoto, Hideji Hashida, Yukitoshi Takahashi, Dystonic Seizures and Intense Hyperperfusion of the Basal Ganglia in a Patient with Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis, *Case Rep Neurol* 2017; 9: 252-256.
 34. Oikawa Y, Okubo Y, Numata-Uematsu Y, Aihara Y, Kitamura T, Takayanagi M, Takahashi Y, Kure S, Uematsu M, Initial vasodilatation in a child with reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *J Clin Neurosci.* 2017; 39: 108-110.
 35. Ichiro Kuki, Kazumi Matsuda, Yuko Kubota, Tetsuhiro Fukuyama, Yukitoshi Takahashi, et al., Functional Neuroimaging in Rasmussen Syndrome, *Epilepsy Research*, 2018; 140:120-127.
 36. Hiroko Ikeda, Katsumi Imai, Hitoshi Ikeda, Kazumi Matsuda, Yukitoshi Takahashi, Yushi Inoue, Ictal single photon emission computed tomography of myoclonic absence seizures, *Brain & Development*, 2018; 40: 126-129.
 37. Tohru Okanishi, Yukitoshi Takahashi, Hideo Enoki, Epileptic spasms secondary to acute cerebral and cerebellar encephalitis, *Brain & Development*, 2018; 40: 218-221.
 38. Yoshiaki Yamamoto, Naotaka Usui, Takuji Nishida, Miho Mori, Yukitoshi Takahashi, et al., Influence of renal function on pharmacokinetics of antiepileptic drugs metabolized by CYP3A4 in a patient with renal impairment, *Therapeutic Drug Monitoring*, 2018; 40(1): 144-147.
 39. Tomohiro Kumada, Katsumi Imai, Yukitoshi Takahashi, et al., Ketogenic diet using a Japanese ketogenic milk for patients with epilepsy: A multi-institutional study, *Brain Dev.* 2018; 40(3): 188-195. doi: 10.1016/j.braindev.2017.11.003.
 40. Taisei Mushiroda, Yukitoshi Takahashi, et al., Prospective HLA-A*31:01 screening and the incidence of

carbamazepine-induced cutaneous adverse reactions in the Japanese patients. JAMA Neurology, Published online April 2, 2018. doi:10.1001/jamaneurol.2018.0278.

41. Rumiko Takayama, Yukitoshi Takahashi, Yushi Inoue, Successful hemispherotomy in two refractory epilepsy patients with cerebral hemiatrophy and contralateral EEG abnormalities, Brain & Development, in press. doi: 10.1016/j.braindev.2018.02.014.
42. Kiyoshi EGAWA, Yukitoshi TAKAHASHI, Epilepsy in Dentato-rubro-pallido-luysian atrophy (DRPLA), edited by SHORVON et al: The Causes of Epilepsy, Cambridge University Press,

〔学会発表〕(計 30 件)

1. Yukitoshi Takahashi, Tokito Yamaguchi, Akito Watanabe, Autoimmune-mediated Epilepsy in Children, 13th Asian & Oceanian Congress of Child Neurology (AOCCN), May 14th to 17 th 2015. Taipei.
2. Yukitoshi Takahashi, Photosensitivity in population & epileptic patients, The 17th Annual Meeting of Infantile Seizure Society, September 25-26, 2015, Tokyo.
3. 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.
4. Yukitoshi Takahashi, et al., 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.
5. Yukitoshi TAKAHASHI, Tatsuo MORI, Roles of antibodies to NMDA-type glutamate receptors in altered behavior & cognition of patients with epileptic encephalopathy, 14th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology (AOCCN2017), May 11th to 14th, 2017, Fukuoka.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 1 件)

名称：認知症モデル動物の製造方法及び認知症モデル動物

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 2016-186813
出願年：2016
国内外の別：国内

取得状況 (計 1 件)

名称：非傍腫瘍性急性脳炎患者の予後診断装置の作動方法
発明者：高橋幸利、西村成子
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：特許第 6249712 号
取得年：2017
国内外の別：国内

〔その他〕

ホームページ等

- 高橋幸利、公益財団法人難病医学研究財団 難病情報センター 指定難病：ラスマッセン脳炎の診断治療指針、認定基準作成、2015年7月28日を作成。
ラスマッセン脳炎
<http://www.nanbyou.or.jp/entry/4339>
<http://www.nanbyou.or.jp/entry/4340>
<http://www.nanbyou.or.jp/entry/4341>

- 高橋幸利、厚生労働科学研究先天性 GPI 欠損症研究班-先天性 GPI 欠損症の診療ガイドライン (2015) を分担者として作成。20151015。
http://www.biken.osaka-u.ac.jp/igd/guidelines/IGD_guideline2015.pdf

- 高橋幸利、厚生労働省難治性疾患等政策研究事業 先天性 GPI 欠損症研究班-先天性 GPI 欠損症の診療ガイドライン (2018 改訂版) を分担者として作成。2018061.

6. 研究組織

(1)研究代表者

高橋幸利 (TAKAHASHI, Yukitoshi)
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

(2)研究分担者

該当なし ()

(3)研究協力者

西村成子 (NISHIMURA Shigeko) 高尾恵美子 (TAKAO Emiko) 笠井理沙 (KASAI Risa) 榎田かおる (ENOKIDA Kaoru)