

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 3 月 31 日現在

機関番号：83801

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：平成 21 年度～平成 23 年度

課題番号：21591342

研究課題名（和文）急性脳炎における抗グルタミン酸受容体抗体の産生機序と病態における役割の研究

研究課題名（英文）Production mechanisms and roles of antibodies to glutamate receptor 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）・部員（統括診療部長）

研究者番号：70262764

研究成果の概要（和文）：

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎（NHALE）の病勢と比例して変動していると思われる髄液抗体は、抗 GluR $\epsilon$ 2 抗体と抗 GluR $\zeta$ 1 抗体であった。抗 NMDA 型 GluR 抗体は、シナプス外の NMDAR を内在化しアポトーシスが抑制するが、シナプスの NMDAR を内在化しないため、CREB のリン酸化には影響がないものと推測、その結果神経細胞死が少なくなり、予後が比較的保たれると考えた。

研究成果の概要（英文）：

In CSF from patients with non-herpetic acute limbic encephalitis (NHALE), antibodies to GluR $\epsilon$ 2 (NR2B) and GluR $\zeta$ 1 (NR1) were related with clinical evolution. Antibodies to NMDAR seemed to internalize extra-synaptic NMDAR, because those antibodies prevented apoptosis of rat cultured neurons. Those antibodies seemed not to internalize synaptic NMDAR, because those did not affect phosphorylation of CREB (cAMP-Responsive-Element-Binding protein). These may contribute to the relatively better outcome of NHALE.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	2,200,000	660,000	2,860,000
2010 年度	700,000	210,000	910,000
2011 年度	700,000	210,000	910,000
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：小児科学

キーワード：(1)急性脳炎、(2)辺縁系脳炎、(3)卵巣奇形腫、(4) GluR $\epsilon$ 2 (NR2B)、(5) GluR $\zeta$ 1 (NR1)、(6)アポトーシス、(7)サイトカイン。

## 1. 研究開始当初の背景

我々は急性脳炎・亜急性脳炎・慢性小脳炎の病態解明研究の中で、グルタミン酸受容体 (GluR) のうちの記憶学習・てんかん病態に関与するとされる NMDA 型 GluR $\epsilon$ 2 (NR2B) と小脳プルキンエ細胞に特異的に発現するとされる GluR $\delta$ 2 に着目し、その自己免疫の観点から研究を行ってきた。我々は、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(高橋幸利、日児誌、2002; Takahashi Y, et al., Neurology, 2003)、急性脳炎、亜急性脳炎の Rasmussen 症候群での陽性例を報告した。Rasmussen 症候群では、発作が頻回となる時期に抗 GluR $\epsilon$ 2 抗体が高率に出現(Takahashi Y,

et al., *Epilepsia*, 2009)、リンパ球が GluR2 (NR2B) に対する幼若化反応を示し細胞性自己免疫が関与すること (Takahashi Y, et al., *Epilepsia*, 2005)、細胞傷害性 T 細胞にけるウイルス抗原と GluR2 分子との交叉免疫反応が Rasmussen 症候群の神経自己免疫の原因であることを明らかにしてきた (Takahashi Y, et al., *Clinical & Developmental Immunology*, 2006)。

急性脳炎・脳症は小児期の後天性脳障害の重要な原因で、我々の調査では年間約 1000 人の小児が発病している。軽微な感染症から脳炎への進展過程の病態を解明し、後遺症の少ない急性期治療法を開発、さらには気道感染症等から脳炎への進展を予防する方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。

我々は、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎

(NHALE) では髄液中抗 GluR2 抗体が急性期の約 50%、回復期の約 40%、慢性期の約 30% の症例にみられ、陽性率はしだいに低下すること、そのエピトープが細胞外ドメインである N 末を含むことを明らかにし、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 (NR2B) 分子の N 末エピトープと反応し、急性期脳炎症状に寄与している可能性を見出した (Takahashi Y, *Future Neurol*, 2006; 高橋幸利, *Neuroinfection*, 2007; 高橋幸利, 他, *臨床神経学*, 2008)。一方、強い意識障害・痙攣重積で発病する広汎性脳炎型では、脳炎回復期から GluR2 抗体が現れ、てんかん・知的障害の出現と統計的に関連することを見出した。

2007 年 Dalmau らは、卵巣奇形腫をとともなう傍腫瘍性辺縁系脳炎症例で、NMDAR1 (NR1) + NR2B (or NR2A) の複合体を抗原とする方法で、NMDA 型 GluR に対する自己抗体を血清・髄液中に見出し、われわれと同様に脳炎における NMDA 型 GluR 自己抗体の重要性を見出した。

2008 年、我々は GluR2 の 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) に対するエピトープ解析を ELISA 法により確立した。非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (NHALE) の抗 GluR2 抗体は、N 末・M3-4 間・C 末に対する抗体をほぼ均一に含んでおり、それらの抗体の血液脳関門 (BBB) の透過性には差がないことを明らかにした (高橋幸利, 他, *日本神経感染症学会*, 2008)。よって、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (NHALE) ではウイルス等の感染源に対してできた抗体が GluR2 (NR2B) 分子のどこかに交叉反応として作用しているのではなく、末梢リンパ球等に発現した NMDA 型 GluR が血球等の細胞死に伴い断片化して、自己抗体産生につながっているという仮説に現在に至っている。

我々は、NMDA 型 GluR に対する抗体のシナプスの GluR2 (NR2B) に対する作用を見るためにパッチクランプ法を用いて検討したが、EPSP に対する影響を見出せず、この抗体がなかった。この抗体の生物学的作用機序の解明が必要であった。

## 2. 研究の目的

我々は、急性脳炎の抗 GluR2 抗体を中心とした自己免疫病態を解明する中で、今回の研究では、①抗 GluR 抗体測定法の改良・開発、②抗 GluR 抗体の診断意義の解明、③抗 GluR 抗体がどのように神経細胞へ影響を及ぼし、急性脳炎の病態生理に関わっているのかを明らかにする。

## 3. 研究の方法

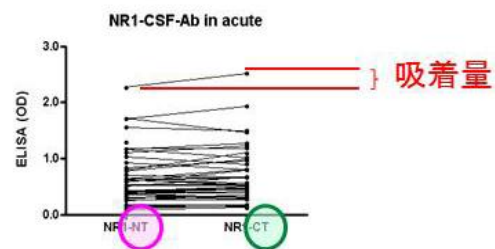
(1) GluR2 (NR2B)、GluR $\zeta$ 1 (NR1) と GluR $\delta$ 2 に対する抗 GluR 抗体の ELISA による測定法の確立

非傍腫瘍性 NHALE 症例の血清及び髄液で、すでに樹立済みの GluR2 と GluR $\delta$ 2 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たイムノブロット法にて抗体陽性の検体をポジコンとして検討した。各 GluR の N 末および C 末のペプチドを合成し、ELISA プレートにコーティングし、抗体測定を行った。

(2) GluR2 (NR2B)、GluR $\zeta$ 1 (NR1) と GluR $\delta$ 2 に対する抗 GluR 抗体の NHALE における変動  
非傍腫瘍性 NHALE 症例の髄液を、(1) で開発した ELISA で NMDAR 抗体などを定量し、臨床経過との関係を考察した。

(3) 抗 GluR 抗体の N 末への吸着率

### A. Absorption ratio の定義



$$\text{Absorption ratio} = \frac{\{(\text{C-terminal-ab}) - (\text{N-terminal-ab})\}}{\text{C-terminal-ab}}$$

C 末に対する抗体量と N 末に対する抗体量の差を N 末への抗体吸着量と仮定し、C 末への抗体量との比を求めた。

(4) GluR2 自己抗体の生物学的影響評価  
抗 GluR2 抗体陽性患者髄液から IgG 分画を抽出し、ラット胎児 1 次培養神経細胞に加え培養し、その影響を培養上清の LDH アッセイ、サイトカイン、グルタミン酸等を測定し、細

胞成分については DNA ラダー、caspase-3 活性, cAMP-Responsive-Element-Binding protein (CREB) およびリン酸化 CREB を評価する。

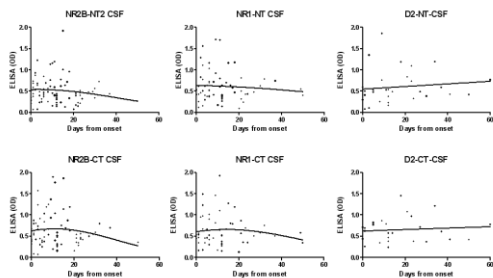
(5) GABA 受容体に対する抗体測定法の開発 GABARA1、GABARA1、GABARA3、GABARA3、GABARA4、GABARA4、GABARA6、GABARA6、GABARB2、GABARB2、GABARB3、GABARB3、GABARG2、GABARG2、GABARG3、GABARG3 の N 末と細胞質ドメインのペプチドを合成し、ELISA プレートにコーティングし、抗体測定を行った。

(6) 急性脳炎病態生理における抗 GluR 抗体の電気細胞生理学的影響の解明。抗 GluR 抗体による電気細胞生理学的影響の検討を行うため、ラット培養神経細胞における Ca<sup>2+</sup>イメージング評価を確立する。Fura-2 を用い、NMDA 刺激による Ca<sup>2+</sup>イメージング変化をとらえられるか、条件を検討する。

#### 4. 研究成果

(1) GluRε2 (NR2B)、GluRζ1 (NR1) と GluRδ2 に対する抗体の ELISA による測定法の確立 GluRζ1 (NR1) の N 末は QKRLETLLEERESK、GluRζ1 (NR1) の C 末は SSFKRRRSSKDTST、GluRε2 (NR2B) の N 末は KERKWERVGKWKDK、GluRε2 (NR2B) の C 末は DIYKERSDDFKRDS、GluRδ2 の N 末は FDESAKKDDEVFRT、GluRδ2 の C 末は PEHRTGPFHRAPNG を抗原として測定可能となった。

(2) GluRε2 (NR2B)、GluRζ1 (NR1) と GluRδ2 に対する抗体の NHALE における変動 非傍腫瘍性 NHALE において、抗 GluRε2 (NR2B) 抗体、抗 GluRζ1 (NR1) 抗体、抗 GluRδ2 抗体を測定したところ、病勢と比例して変動していると思われるのは NMDA 型 GluR である抗 GluRε2 抗体及び抗 GluRζ1 抗体のみであった。



#### (3) 抗 GluR 抗体の N 末への吸着

中枢神経系で主に吸着するのは抗 GluRε2 抗体で、その吸着は抗体濃度に比例して回復期まで持続することが推定され、抗 GluRζ1 抗体は初期に吸着が起こるが、20 日以降は吸着が少なくなることが推測された。

(4) GluRε2 自己抗体の分子細胞生物学的影響評価：アポトーシス 培養ラット胎児神経細胞の apoptosis に対し、抗 GluRε2 (NR2B) 抗体陽性 NHALE 患者髄

液の IgG 分画が抑制的に、髄液の IgG 以外の成分が促進的に働いていると推測された。抗 GluRε2 (NR2B) 抗体陽性 NHALE 患者髄液の IgG 以外の成分は、添加後 4 日 (7DIV) 頃をピークに caspase-3 活性を高め、7 日 (10DIV) 頃に DNA ラダー形成を誘導することが観察された。

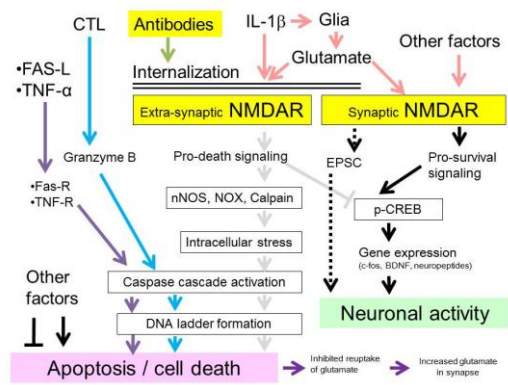
(5) GluRε2 自己抗体の分子細胞生物学的影響評価：CREB リン酸化 対照髄液・NHALE 髄液は、IgG 以外の成分として CREB リン酸化を約 2 倍に促進する因子を含んでいた。NHALE の髄液成分による CREB リン酸化促進は、10DIV には見られなくなるが、おそらくは IgG 以外の成分によるアポトーシスの進行のためと思われる。NHALE 髄液 IgG と対照髄液由来 IgG の CREB リン酸化に対する作用に差がなく、NHALE 髄液は CREB リン酸化を抑制しない。ただし 10DIV 以降の検討が必要である。

(6) 末梢血・髄液中のサイトカイン等の測定：2 相性脳症 (Acute encephalopathy with prolonged febrile seizures and late reduced diffusion [AESD]) での測定。急性期血清 IL-6・TNF α・IL-8・IFNγ は、AESD では対照より有意に高値であった。急性期髄液 IL-6・IL-8・IL-12・s TNFR1・IFNγ は、AESD では対照より有意に高値であった。髄液 IL-12 は急性期に上昇、高値の症例では Barthel score, Motor score が低い傾向が見られた。髄液 TNF α は、高値の症例では Memory score が低い傾向が見られた。

(7) GABA 受容体に対する抗体測定 16 種類の GABA 受容体由来ペプチドを用いた ELISA で、対照血清 11 検体、神経疾患患者髄液 6 検体の測定を試みた。対照血清ではかなりばらつきがあり、症例を増やして検討する必要がある。神経疾患患者髄液では OD1.0 以上の高値が 1 例に見られ、今後さらに検討する予定である。

(8) 急性脳炎病態生理における抗 GluR 抗体の電気細胞生理学的影響の解明。ラット培養神経細胞における Ca<sup>2+</sup>イメージングによる電気細胞生理学的影響の検討を行うための基礎的検討を行っている。培養細胞の付着が弱く、実験系がまだ確立できていない。

これまでの研究成果をまとめると、抗 NMDA 型 GluR 抗体は、シナプス外の NMDAR を内在化するが、シナプスの NMDAR を内在化できないため、シナプス外の NMDAR 刺激によるアポトーシスが抑制され、シナプス NMDAR の CREB リン酸化には影響がないものと推測している。



## 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 108 件)

- ① Yuki Nomura, Michiko Aihara, Setsuko Matsubara, Yuko Ikezawa, Takeshi Kambara, Yukoh Aihara, Yukitoshi Takahashi, Zenro Ikezawa, Evaluation of serum cytokines levels in toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome in compared with other delayed-type adverse drug reactions, *J Dermatol*, 査読あり、2011 Nov;38(11):1076-9. doi: 10.1111/j.1346-8138.2010.01170.x. Epub 2011 Mar 2.
  - ② Masako Sakauchi, Hirokazu Oguni, Ikuko Kato, Makiko Osawa, Shinichi Hirose, Sunao Kaneko, Yukitoshi Takahashi, Rumiko Takayama, Tateki Fujiwara, Retrospective multiinstitutional study of the prevalence of early death in Dravet syndrome, *Epilepsia*, 査読あり、2011; 52(6): 1144-1149. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03053.x.
  - ③ E Yamazaki, Y Takahashi, N Akasaka, T Fujiwara, Y Inoue., Temporal changes in brain MRI findings in Rasmussen syndrome, *Epileptic Disorders*, 査読あり、2011; 13: 229-239. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21926050>
  - ④ Shiho Takano, Yukitoshi Takahashi, Hiroyuki Kishi, Yoshiharu Taguchi, Shutaro Takashima, Kortaro Tanaka, Atsushi Muraguchi, Hisashi Mori, Detection of autoantibody against extracellular epitopes of N-methyl-D-aspartate receptor by cell-based assay, *Neurosci Res*. 査読あり、2011;71(3):294-302. Epub 2011
- Aug 5.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.neures.2011.07.1834>
  - ⑤ Jao-Shwann Liang, Keiko Shimojima, Rumiko Takayama, Jun Natsume, Minobu Shichiji, Kyoko Hirasawa, Kaoru Imai, Tohru Okanishi, Seiji Mizuno, Akihisa Okumura, Midori Sugawara, Tomoshiro Ito, Hiroko Ikeda, Yukitoshi Takahashi, Hirokazu Oguni, Katsumi Imai, Makiko Osawa, Toshiyuki Yamamoto, CDKL5 alterations lead to early epileptic encephalopathy in both genders, *Epilepsia* 査読あり、2011; 52(10): 1835-1842. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03174.x. Epub 2011 Jul 19.
  - ⑥ Hiroko Ikeda, Katsumi Imai, Hitoshi Ikeda, Hideo Shigematsu, Takeo Shishido, Rumiko Takayama, Tateki Fujiwara, Yukitoshi Takahashi, Yushi Inoue, Lamotrigine is favorable for startle-induced seizures Short title; LTG for startle-induced seizures, *Epileptic disorder*, 査読あり、2011; 13(3):277-283. doi=10.1684/epd.2011.0458
  - ⑦ Aihara Y, Oyama Y, Ichikawa K, Takeshita S, Takahashi Y, Kambara T, Aihara M. Toxic epidermal necrolysis in a 4-year-old boy successfully treated with plasma exchange in combination with methylprednisolone and i.v. immunoglobulin. *J Dermatol*. 査読あり、2012 Mar 14. doi: 10.1111/j.1346-8138.2012.01534.x.
  - ⑧ Yoshiaki Yamamoto, Yushi Inoue, Kazumi Matsuda, Yukitoshi Takahashi, Yoshiyuki Kagawa, Influence of concomitant antiepileptic drugs on plasma lamotrigine concentration in adult Japanese epilepsy patients, *Biol. Pharm. Bull.*, 査読あり、2012; 35(4): 487-493. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22466551>
  - ⑨ Rie Miyata, Naoyuki Tanuma, Masaharu Hayashi, Yukitoshi Takahashi, Focal encephalopathy with recurrent episodes of epileptic status and cluster mimicking hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome, *Brain & Development*, 査読あり、in press. <http://dx.doi.org/10.1016/j.braindev.2011.06.011>
  - ⑩ Yukiko Mogami, Yukitoshi Takahashi,

- Rumiko Takayama, Hideyuki Ohtani, Hiroko Ikeda, Katsumi Imai, Hideo Shigematu, Yushi Inoue, Cutaneous adverse drug reaction in patients with epilepsy after acute encephalitis, *Brain & Development*, 査読あり、in press. Available online 11 October 2011. <http://dx.doi.org/10.1016/j.braindev.2011.09.003>
- ⑪ Koji Fujita, Tatsuhiko Yuasa, Yukitoshi Takahashi, Keiko Tanaka, Shuji Hashiguchi, Katsuhito Adachi, Yuishin Izumi, Ryuji Kaji, Detection of anti-glutamate receptor  $\epsilon 2$  and anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in a patient with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease, *J Neurol*, 査読あり、in press. doi: 10.1007/s00415-011-6291-7
- ⑫ Iwasaki Y, Okamoto A, Shoda H, Takahashi Y, Fujio K, Kawahata K, Yamamoto K. Subacute cerebellar ataxia and atrophy developed in a young woman with systemic lupus erythematosus whose cerebrospinal fluid was positive for antineuronal cell antibody. *Lupus*. 査読あり、2011 Sep 30. [Epub ahead of print] doi: 10.1177/0961203311418270
- ⑬ Jun-ichi Takanashi, Yukitoshi Takahashi, Atsushi Imamura, Kazuhiko Kodama, Akimitsu Watanabe, Koji Tominaga, Kazuhiro Muramatsu, A. James Barkovich, Late delirious behavior with 2009 H1N1 Influenza: mild autoimmune-mediated encephalitis? *Pediatrics*, 査読あり、in press. <http://dx.doi.org/10.1016/j.braindev.2011.11.004>
- ⑭ Dezhi Cao, Hideyuki Ohtani, Ikuo Ogiwara, Sanae Ohtani, Yukitoshi Takahashi, Kazuhiro Yamakawa, Yushi Inoue, Efficacy of stiripentol in a mouse model of severe myoclonic epilepsy in infancy, *Epilepsia*, 査読あり、in press. 2012 May 11. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03497.x. [Epub ahead of print]
- ⑮ Kashihara K, Ohno M, Takahashi Y. Twenty-one-year course of adult-onset Rasmussen's encephalitis and bilateral uveitis: case report. *J Neurol Sci*. 査読あり、2010 Jul 15; 294(1-2): 127-30. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2010.03.016>
- ⑯ Ayako Muto, Hirokazu Oguni, Yukitoshi Takahashi, Yukiyoshi Shirasaka, Yukio Sawaishi, Tamami Yano, Toru Hoshida, Hitoshi Osaka, Satoru Nakasu, Noriyuki Akasaka, Kenji Sugai, Akie Miyamoto, Satoru Takahashi, Motomasa Suzuki, Iori Ohmori, Shin Nabatame, Makiko Osawa, Nationwide survey (incidence, clinical course, prognosis) of Rasmussen's encephalitis, *Brain Dev*. 査読あり、2010 Jun; 32(6): 445-53. Epub 2009 Nov 25. doi:10.1016/j.braindev.2009.10.004
- ⑰ Yoshikawa T, Asano Y, Takahashi Y, Detection of DNA of six human herpesviruses in the cerebrospinal fluid of immunocompetent non-herpetic acute limbic encephalitis patients. *Microbiol Immunol*. 査読あり、2010; 54(8):471-474. doi: 10.1111/j.1348-0421.2010.00234.x
- ⑱ Takahashi Yukitoshi, Jun Mine, Yuko Kubota, Etsuko Yamazaki, Tateki Fujiwara, A substantial number of Rasmussen syndrome patients have increased IgG, CD4+ T cells, TNF  $\alpha$ , and Granzyme B in CSF, *Epilepsia*, 査読あり、2009; 50: 1419-1431. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01977.x
- ⑲ Yushi Inoue, Yoko Ohtsuka, Hirokazu Oguni, Jun Tohyama, Hiroshi Baba, Katsuyuki Fukushima, Hideyuki Ohtani, Yukitoshi Takahashi, Shunya Ikeda, Stiripentol open study in Japanese patients with Dravet syndrome, *Epilepsia* 査読あり、2009; 50(11): 2362-2368. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02179.x
- ⑳ Ichiyama T, Takahashi Y, Matsushige T, Kajimoto M, Fukunaga S, Furukawa S. Serum matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 levels in non-herpetic acute limbic encephalitis. *J Neurol*. 査読あり、2009; 256: 1846-1850. doi: 10.1007/s00415-009-5207-2
- 21 Kashihara K, Kawada S, Takahashi Y. Autoantibodies to glutamate receptor GluR5 in a patient with limbic encephalitis associated with relapsing polychondritis. *J Neurol Sci*. 査読あり、2009; 287: 275-277. [Aug 27. Epub ahead of print]

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2009.08.004>

- 22 Takashi Shiihara, Yukitoshi Takahashi, Correspondence: a further case of opsoclonus-myoclonus syndrome associated with Mycoplasma pneumoniae infection, *European Journal of Pediatrics*, 査読あり、2010; 169(5): 639. doi: 10.1007/s00431-009-1105-y

〔学会発表〕(計 278 件)

- ① 高橋幸利、山崎悦子、最上友紀子、西村成子、シンポジウム 2 小児免疫性中枢神経疾患の臨床-最近の進歩-非ヘルペス性辺縁系脳炎の免疫病態、第 53 回日本小児神経学会、2011 年 5 月 26 日-5 月 28 日、横浜
- ② 高橋幸利、山崎悦子、最上友紀子、シンポジウム 3 「てんかん症候群に対する多面的アプローチ」脳炎・脳症後てんかんの臨床・薬理・免疫アプローチ、第 44 回日本てんかん学会、2010 年 10 月 14-15 日、岡山。
- ③ Takahashi Y., Yamazaki, E., Nishimura, S., Tsunogae, H., Limbic encephalitis associated with ovarian teratoma, 19th World Congress of Neurology, 24 - 30 October 2009 · Bangkok, Thailand. - Neuro-oncology 2 (Scientific Program)

〔図書〕(計 1 件)

高橋幸利、編集：小児てんかん診療マニュアル 改訂第 2 版、診断と治療社。

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 3 件)

名称：「抗体測定方法及び小脳炎の診断マーカー」

発明者：高橋幸利

権利者：国立病院機構

種類：特許

番号：特願 2009-98435

出願年月日：平成 21 年 4 月 14 日

国内外の別：国内

名称：「抗てんかん薬による薬疹発症の診断マーカー及び薬疹発症の診断方法」

発明者：高橋幸利

権利者：国立病院機構

種類：特許

番号：特願 2009-196090

出願年月日：平成 21 年 8 月 26 日

国内外の別：国内

名称：免疫介在性てんかんの診断のための SNP マーカー及びその使用方法並びに免疫介在性てんかんの検査キット

発明者：高橋幸利

権利者：国立病院機構

種類：特許

番号：特願 2011-123092

出願年月日：平 23 年 6 月 1 日

国内外の別：国内

○取得状況 (計 2 件)

名称：「頭部保護具」

発明者：高橋幸利、株式会社 プロップ 代表取締役・内田光也

権利者：国立病院機構

種類：特許

番号：特許第 4700458 号

取得年月日：平成 23 年 3 月 11 日登録

国内外の別：国内

名称：人体用エアバック装置

発明者：株式会社 プロップ 代表取締役・内田光也、横浜市リハビリテーション事業団・田中 理、労働安全衛生総合研究所 深谷潔、東京都立産業技術高等専門学校、吉村拓巳、高橋幸利、他

権利者：内田光也

種類：特許

番号：特許第 4681086 号

取得年月日：平成 23 年 2 月 10 日

国内外の別：国内

〔その他〕

ホームページ等

「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 -20101017-

<http://www.shizuokamind.org/wp-content/uploads/2012/03/06-1-2-15.pdf>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高橋幸利 (TAKAHASHI YUKITOSHI)

研究者番号：70262764

(2) 研究分担者

西村成子 (NISHIMURA SHIGEKO)

研究者番号：60393120