

<追跡票>

施設番号： 登録医師番号：

病歴番号：

追跡年月日（西暦）：

てんかん症候群の診断：（番号） （ 確実、 かなり確実、 診断いまだ保留）

追跡時の過去1年間の発作型（番号）：

変化ありの場合、詳細： （ 歳 月～ 歳 月）

新規出現（番号）： （ 歳 月より）

追跡時の主発作（番号）：

追跡時の主発作頻度（番号）：

発作経過の全体評価：

1. 発作消失
2. 発作頻度の改善 (>50%)
3. 発作強度の減弱
4. 発作頻度ほぼ不変 (<50%)
5. 発作強度の悪化
6. 悪化

追跡時の過去1年間に行われた治療

薬物治療： 有、 無

他の治療：ACTH： 有、 無 ケトン食： 有、 無 その他：

手術の有無： 有、 無

手術時年齢 歳 月、手術の詳細：

治療効果 あり 効果のあった治療内容（記載）

なし

追跡時の発達障害・知的障害が 有 無

なし (DQ>85) 軽度 (DQ70-84) 中等度 (DQ50-69) 重度 (DQ30-49) 最重度 (DQ<30)

発達年齢 歳 月（遠城寺式、KIDS、田中ビネー、新版 K 式、Vineland、他）

あるいは知的障害 IQ：（WISC、WAIS、その他）

行動評価（可能な場合）：

発達経過の判定

1. 著名改善（発達段階の1段階以上の改善）
2. 改善（同一発達段階内での発達年令の上昇）
3. 発達停止（同一発達段階内の発達停止）
4. 発達後退（同一発達段階内の発達年令の低下）
5. 著名悪化（発達段階の1段階以上の悪化）

他の発達・認知障害、神経・精神所見、併存障害（変化あり、新規出現、変化なし）
詳細：

死亡の有無：無、有（ 歳 月）、
てんかん関連死 合併症死（記載）：

追跡時の脳波所見

追跡時の脳波所見（番号）：

波形の変化：変化あり、変化なし

頻度の変化：消失、減少、不変、増加

（代表的脳波図を送付）

追跡時の MRI 所見（番号）：

所見の変化：変化あり、変化なし

変化ありの場合、詳細：

（代表的 CT/MRI を送付）

新たな遺伝子検査の有無：なし、あり（ ）

他の検査（特記すべきもの）：

追跡時の社会機能（番号）：

追跡時の制度利用：変更あり（番号： ）、変更なし

経過の全体評価（QOLを含む）：

1. 著明改善
2. 改善
3. 不変
4. 悪化
5. その他

希少てんかん症候群患者登録システムへの登録に関する患者様とご家族への説明書

1) 希少てんかん症候群患者登録システムの目的について

近年、てんかんの研究は非常に進んでいます。特に脳波や画像診断（MRIなど）の進歩、遺伝子の発見やその応用は、今後の診断・治療法の開発に大きく貢献することが期待されています。

しかしてんかんという病気は一樣ではありません。原因がさまざまで、それによって治療の方法や見通しが少しずつ異なってきます。稀な原因による患者数の少ない（希少な）タイプでは、病気の全体を把握することが難しく、適切な治療法の導入も遅れてしまいがちです。このような場合には、原因や症状が同じ患者さんからできるだけ多くの情報を集め、いろいろな角度から検討することで、病気の理解や治療法の開発を進めていくことが必要になります。

もし新しい治療法が見つかった場合、医療現場で現実に提供できるようになるには、その治療法が本当に患者様に有効で安全性に問題がないことを証明する作業が必要です。このように新しい治療法を患者さんに試みることを臨床研究といい、その中で新しいお薬や医療機器を国に承認してもらうことを目的としている臨床研究を治験とよびます。新しい治療法が早く医療現場で使えるようにするためには、一定の数の患者様にご協力をいただいて、臨床研究/治験を円滑に実施することが必要です。高血圧や糖尿病など患者数が多い疾患では、臨床研究/治験に参加いただく患者様を集めることは容易ですが、患者数が少ない病気ではここでも困難が予想されます。数の確保ができないために、せっかく開発された有効な治療法がいつまでも使えないとすると大きな問題です。

このような問題を克服するため、希少な病気についての世界的な患者登録システムが構築されてきています。これにより、世界規模で患者様の情報を登録し、多くの情報から病気の理解をすすめて、原因あるいは治療法を見つけ出し、臨床研究/治験の対象となる患者様を速やかに把握し、実施することができます。私たちは、このような情勢を踏まえて、日本でも希少てんかん疾患（症候群）患者登録システム(RES-R)を構築することとしました。

この登録システムは、患者様の種々の情報を集約することにより、病気の原因をつきとめ、新しい治療法を開発し、効率的に臨床研究/治験を実施できるようにすることが目的です。また患者様に臨床研究/治験の情報をお知らせすることで、広く公平に臨床研究/治験に参加できる機会をご提供するものです。

また、集められた情報をもとに、患者さんやご家族がどのような医療・福祉ケアを必要とするかを明らかにし、政策提言を行いたいと考えております。

2) 登録システムに登録する病気について

下記の27のてんかん疾患（症候群）に該当する患者様に登録をお願いしています。ただ、これに限るものではなく、いずれかに該当しない場合でも登録は可能です。今後、医学的な進歩に伴い、対象疾患の見直しを順次行いたいと考えています。

1. 新生児期に発症する難治てんかん、2. 大田原症候群（サプレッション・バーストを伴う早期乳児てんかん性脳症: EIEE）、3. 早期ミオクロニー脳症、4. West 症候群（點頭てんか

ん)、5. Doose 症候群 (ミオクロニー失立てんかん: MAE)、6. Dravet 症候群 (乳児重症ミオクロニーてんかん: SMEI)、7. 女兒に発症するPCDH19関連てんかん、8. 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん、9. Lennox-Gastaut 症候群、10. 徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症、11. Landau-Kleffner 症候群、12. ミオクロニー欠神てんかん、13. 進行性ミオクローヌステんかん (PME)、14. 片側けいれん・片麻痺・てんかん症候群 (HHE)、15. Aicardi 症候群、16. Rasmussen 症候群、17. Sturge-Weber 症候群、18. 傍シルビウス裂症候群、19. 片側巨脳症、20. 限局性皮質異形成、21. 視床下部過誤腫、22. 異形成性腫瘍に伴うてんかん、23. 海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかん、24. 結節性硬化症、25. 環状20番染色体てんかん症候群、26. グルコーストランスポーター1 (GLUT1) 欠損症、27. Rett 症候群、28. その他

3) 登録内容について

この登録システムでは、患者様の現在の状況や、日常診療で行われている検査の結果、遺伝子などの詳細な検査の結果について、RES-R登録センターに登録させていただきます。具体的には、下記の内容を登録し、症状の変化を把握するために同じ内容を毎年更新させていただきます：

入力日、病院カルテ番号、患者さんのイニシャル、生年月日、性別、診断名、家族内の病気の有無、これまでの病気、病因、診察の所見、発作型と頻度、誘因、発症年齢、脳波所見、画像所見、その他の検査所見、発作以外の問題、薬物治療や外科治療の有無と内容、その他の治療、現在の社会状況、利用制度、記入担当医師所属施設、記入担当医師などです。

4) 登録の方法について

本登録システムは、厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患等克服研究事業) 「希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究」の研究班のもとに行われます。

この研究にご参加いただく患者様は、まず担当の医師より本登録システムについての説明を受けます (本書類)。内容を理解していただき、同意が可能な場合には書類 (同意書) に署名をしていただきます。

医師は、患者様の同意にもとづいて、RES-R登録センターに情報を登録します。

5) 登録実施にあたっての危険性、不利益について

この登録システムでは、検査の結果についても登録させていただきますが、診断や日常診療で一般的に行われているもので、本登録システムに登録する目的のために特別に行われることはなく、危険や不利益を与えるものではありません。

ご登録いただく患者様の情報は、遺伝子検査の結果などを含む個人情報ですので、厳重に管理いたします。患者様の氏名や住所は登録いたしません。いかなる場合であっても、それぞれの患者様を特定できるような情報を公開することはありません。

また、ご登録されない場合でも、日常の診療において不利益になることはありません。

6) 登録にかかる費用について

本登録システムの運営にかかる資金は厚生労働科学研究費補助金によって賄われるため、登録に関する費用負担は発生しません。

7) 登録された情報の使われ方について

本登録システムは、希少てんかんの病態を解明し、新たな治療法を開発し、さらに患者様に対する有効性や安全性を検討するための臨床研究/治験を効率よく行うことを目的としています。登録された情報は、学術的な意義だけでなく、臨床研究/治験を計画して実行をしようとしている研究者の方々、薬の開発をしようとしている製薬企業の方々にとっても重要です。学術的な場（学会や研究班、論文など）以外での情報の公開に関しては、情報公開のための委員会をつくり、十分に議論された後に、そこで承認を受けた場合にのみ情報が公開されることとなります。

なお、患者数が非常に少ない場合には、世界的な規模での協力が必要となります。今後、日本の患者様の情報についても、世界的な登録システムへ登録することも想定されます。

8) 登録情報の保存及び廃棄について

ご登録いただいた情報の保存期間は、研究班が終了するまでとしますが、その後も本登録システムが継続する限り保存する予定です。なお、一旦ご同意なさっても、患者様のご意思によりその同意はいつでも撤回でき、その際には全ての登録情報は廃棄し、それ以降は研究には用いません。しかしながら、同意を取り消した時点ですでに公表論文となっている場合や、研究者や製薬企業などに情報が公開されている場合には、公開された情報から全ての情報を取り除くことはできない場合があります。

9) 実施結果の報告について

個人情報削除した登録情報の集計データや研究の進展については、ホームページ (www.res-r.com) にて随時公開いたします。

10) 実施協力に同意しないことによる不利益について

本登録をご希望されない場合、ならびに登録を途中で撤回された場合（同意撤回書にご署名いただきます）、そのために患者様の通常の日常診療に不利益が生じることはありません。

2014年4月1日

希少てんかん症候群患者登録システム (RES-R)

研究責任者 井上有史

国立病院機構静岡てんかん神経医療センター

RES-R全体に関するお問い合わせは、下記のRES-R事務局までお願いします。

〒420-8688

静岡市葵区漆山886 静岡てんかん神経医療センター

RES-R登録センター

電話：054-245-5446 ホームページ：www.res-r.com

希少てんかん症候群患者登録システムへの参加同意書

私は、希少てんかん症候群患者登録システムRES-Rへの登録について、説明文書を十分に理解したうえで、下記の点についてチェック☑をすることで、同意を表明いたします。

----- 記 -----

1 登録システムの目的

希少なてんかん疾患（症候群）の情報を集積することにより、病気の原因、メカニズムを解明して、新たな治療法を開発し、臨床研究/治験の実施を促進するとともに、情報を医療政策に反映させることが本システムの目的です。

2 登録する病気

27のてんかん疾患（症候群）に該当する患者様に登録をお願いします。ただ、これに限るものではなく、いずれかに該当しない場合でも登録は可能です。

3 登録の内容

患者様の現在の状況や、日常診療で行われている検査結果、遺伝子などの詳細な検査の結果について登録させていただきます。患者様の氏名や住所は登録いたしません。なお、患者様の症状の変化を把握するため、ご登録いただいた情報は毎年更新させていただきます。

4 登録の方法

まず担当の医師より本登録システムについての説明を受けます。内容を理解していただき、同意が可能な場合には書類（本同意書）に署名をしていただきます。

医師は、患者様の同意にもとづいて、RES-R登録センターに情報を登録します。

5 危険性ならびに不利益等

本登録システムに登録する目的のために特別に検査が行われることはなく、危険や不利益を与えるものではありません。いかなる場合であっても、それぞれの患者様を特定できるような情報を公開することはありません。

6 費用

登録に関する費用負担は発生しません。

7 登録された情報の使われ方

登録情報を分析し、病態の解明、臨床研究/治験の実施に向けた情報の作成をいたします。個人情報特定されないように配慮したうえで、学術的な場での公表を行います。

個人情報特定されないように配慮したうえで、場合により臨床研究/治験を計画している研究者や製薬企業にも登録情報が開示される場合があります。

個人情報特定されないように配慮したうえで、国際的な患者登録ネットワークへ、登録情報が登録される場合があります。

臨床研究/治験が計画された場合には、ホームページ等を通じて患者様に情報提供します。

8 登録情報の保存及び廃棄

ご登録いただいた情報は、本登録システムが継続する限り保存する予定です。なお、一旦ご同意なさっても、患者様のご意思によりその同意はいつでも撤回でき、その際には全ての登録情報は廃棄し、それ以降は研究には用いません。

9 実施結果の報告

登録情報の集計データや研究の進展については、ホームページ（www.res-r.com）にて閲覧できるようにします。

10 研究に参加しないことによる不利益

本研究に参加することに同意されても、それはいつでも撤回できます。研究に参加されなくても、また、同意を撤回されても、日常の診療上いかなる不利益も受けません。

全てのチェック項目に、印をつけました。

同意年月日 平成 年 月 日

住所： _____

署名（本人） _____ 印（以下、自署であれば印は不要）

本人が

- 知的障害等により同意能力がないと客観的に判断される場合
 15歳未満の場合
 筆記が困難な場合

（保護者もしくは代筆者氏名）

_____ 印（続柄 _____）

（原本をカルテに保存し、コピーを患者さんに渡します）

同意撤回書

わたし _____ は、 _____ 年 _____ 月 _____ 日、

希少てんかん症候群登録システムへの登録について同意しましたが、その同意を撤回することにしました。

住 所： _____

電話番号： _____ (_____) _____

署 名 (本人)

_____ 印 (以下、自署であれば印は不要)

- 本人が 知的障害等により同意能力がないと客観的に判断される場合
 15歳未満の場合
 筆記が困難な場合

(保護者もしくは代筆者氏名)

_____ 印 (続柄 _____)

平成 _____ 年 _____ 月 _____ 日

* 同意の撤回は原則として同意書に署名した人が行います。

(原本をカルテに保存し、コピーを患者さんに渡します)

稀少難治性てんかんの iPS 細胞による病態研究

分担研究者 廣瀬伸一 福岡大学医学部小児科 教授

研究要旨

稀少難治性てんかんの一つである Dravet 症候群の多くは Na⁺チャネルの $\alpha 1$ サブユニットの遺伝子、*SCN1A* の変異に由来する。しかしながら、ヒト脳での病態は不明のことが多い。このため、Dravet 症候群の病態を探るために、患者より人工多能性幹細胞 (iPS) 細胞を樹立した。その後、神経細胞、グリア細胞に誘導分化させることに成功した。分化神経細胞の多くは GABAergic であった。分化神経細胞の電気生理学的特性を解析したところ、活動電位の発火がコントロールに比べ減弱していた。すなわち、Dravet 症候群の病態が抑制系神経細胞の異常による事が明らかとなった。

A. 研究目的

稀少難治性てんかんの一つである Dravet 症候群の多くは Na⁺チャネルの $\alpha 1$ サブユニットの遺伝子、*SCN1A* の変異に由来する。しかしながら、ヒト脳での病態は不明のことが多い。このため、Dravet 症候群の病態を探り、その治療法の開発のために、患者より人工多能性幹細胞 (iPS) 細胞を樹立した。その後、神経細胞に分化誘導させ、その病態を解析した。

B. 研究方法

対象は、29歳の女性で、*SCN1A*にR1645Xのヘテロのナンセンス変異を持つ临床上典型的な Dravet症候群を呈する患者である。この患者から線維芽細胞を樹立後、山中4因子の導入より、iPS細胞二系統を樹立することに成功した。つぎに、分化誘導を行い神経細胞とグリア細胞を得た。*SCN1A*のプロモーターで発光する蛍光を指標に、カレントパッチクランプ法を用いて、神経細胞の電気生理学的特性を、健常者より同様の方法により樹立した神経細胞と比較した。

(倫理面への配慮)

本研究は福岡大学倫理委員会承認を受け実施した。また、患者両親に対して書面により説明し、書面

にて同意を得て実施した。

C. 研究結果

樹立したiPS細胞は未分化状態が維持されており、また奇形腫形成能を有しており、iPS細胞の要件を満たしていた。また、iPS細胞分化した神経細胞のいずれも、患者の*SCN1A*の変異を保持していた。我々の実験条件下では分化した神経のほとんどはGABAergicの抑制ニューロンであった。また、Na⁺チャネルはAxon Initial Segmentに位置しており、生体内の局在に一致していた。電気生理学には、患者由来の神経細胞では、活動電位の発生が減弱していることが分かった。特に刺激として与えた電流を大きくすると、健常者由来の神経細胞との差が顕著となった。

D. 考察

実験の結果、Dravet 症候群では、GABAergic の抑制系神経細胞の機能減弱により、相対的な神経興奮が起こり激しいてんかん発作が起こるものと考えられた。この病態は、マウスの相同遺伝子 *Scn1a* 遺伝子のノックイン動物で得られた所見と一致していた。また、Dravet 症候群の患者では Na⁺チャネルの抑制薬で、てんかん発作が悪化する

るが、この現象も本研究で明らかになった抑制系の GABAergic 神経細胞の機能不全の病態から容易に説明できた。

E. 結論

SCN1A の変異は Dravet 症候群の病態を、患者 iPS 細胞から分化させたヒト神経細胞を用いて明らかにした。その本態は抑制系の GABAergic 神経細胞の機能不全であり、iPS 細胞を利用することにより、病態に基づいた治療法の開発が期待された。以上より、患者由来の iPS 細胞を利用した病態研究とそれに続く治療法の開発は多くの神経疾患に応用可能で有用な手法になると思われる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Sasaki M, Ishii A, Saito Y, Morisada N, Iijima K, Takada S, Araki A, Tanabe Y, Arai H, Yamashita S, Ohashi T, Oda Y, Ichiseki H, Hirabayashi S, Yasuhara A, Kawawaki H, Kimura S, Shimono M, Narumiya S, Suzuki M, Yoshida T, Oyazato Y, Tsuneishi S, Ozasa S, Yokochi K, Dejima S, Akiyama T, Kishi N, Kira R, Ikeda T, Oguni H, Zhang B, Tsuji S, Hirose S. Genotype-phenotype correlations in alternating hemiplegia of childhood. *Neurology*. 2014. Epub 2014/01/17.
2. Higurashi N, Uchida T, Hirose S, Okano H. Current Trends in Dravet syndrome Research. *J Neurol Neurophysiol*. 2013 in press.
3. Sugawara T, Yoshida S, Onodera N, Wada K, Hirose S, Kaneko S. Detection of SCN1A mutations in patients with severe myoclonic epilepsy in infancy by custom

resequencing array. *Journal of Epileptology*. 2013 21:5-13.

4. Yamada J, Zhu G, Okada M, Hirose S, Yoshida S, Shiba Y, Migita K, Mori F, Sugawara T, Chen L, Liu F, Yoshida S, Ueno S, Kaneko S. A novel prophylactic effect of furosemide treatment on autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy (ADNFLE). *Epilepsy Res*. 2013;107(1-2):127-37. Epub 2013/09/21.
5. Shinohara M, Saitoh M, Nishizawa D, Ikeda K, Hirose S, Takanashi J, Takita J, Kikuchi K, Kubota M, Yamanaka G, Shiihara T, Kumakura A, Kikuchi M, Toyoshima M, Goto T, Yamanouchi H, Mizuguchi M. ADORA2A polymorphism predisposes children to encephalopathy with febrile status epilepticus. *Neurology*. 2013;80(17):1571-6. Epub 2013/03/29.
6. Sasaki M, Ishii A, Saito Y, Hirose S. Intermediate form between alternating hemiplegia of childhood and rapid-onset dystonia-parkinsonism. *Mov Disord*. 2013. Epub 2013/10/15.
7. Nakazawa M, Okumura A, Niiijima S, Yamashita S, Shimono K, Hirose S, Shimizu T. Oral mexiletine for lidocaine-responsive neonatal epilepsy. *Brain Dev*. 2013;35(7):667-9. Epub 2012/11/28.
8. Nakamura Y, Shi X, Numata T, Mori Y,

- Inoue R, Lossin C, Baram TZ, Hirose S. Novel HCN2 Mutation Contributes to Febrile Seizures by Shifting the Channel's Kinetics in a Temperature-Dependent Manner. *PLOS ONE*. 2013;8(12):e80376. Epub 2013/12/11.
9. Migita K, Yamada J, Nikaido Y, Shi X, Kaneko S, Hirose S, Ueno S. Properties of a novel GABAA receptor $\gamma 2$ subunit mutation associated with seizures. *J Pharmacol Sci*. 2013;121(1):84-7. Epub 2012/12/22.
 10. Ishii A, Yasumoto S, Ihara Y, Inoue T, Fujita T, Nakamura N, Ohfu M, Yamashita Y, Takatsuka H, Taga T, Miyata R, Ito M, Tsuchiya H, Matsuoka T, Kitao T, Murakami K, Lee WT, Kaneko S, Hirose S. Genetic analysis of PRRT2 for benign infantile epilepsy, infantile convulsions with choreoathetosis syndrome, and benign convulsions with mild gastroenteritis. *Brain Dev*. 2013;35(6):524-30. Epub 2012/10/18.
 11. Ishii A, Shioda M, Okumura A, Kidokoro H, Sakauchi M, Shimada S, Shimizu T, Osawa M, Hirose S, Yamamoto T. A recurrent KCNT1 mutation in two sporadic cases with malignant migrating partial seizures in infancy. *Gene*. 2013;531(2):467-71. Epub 2013/09/14.
 12. Ishii A, Saito Y, Mitsui J, Ishiura H, Yoshimura J, Arai H, Yamashita S, Kimura S, Oguni H, Morishita S, Tsuji S, Sasaki M, Hirose S. Identification of ATP1A3 mutations by exome sequencing as the cause of alternating hemiplegia of childhood in Japanese patients. *PLOS ONE*. 2013;8(2):e56120. Epub 2013/02/15.
 13. Inoue T, Kawawaki H, Kuki I, Nabatame S, Tomonoh Y, Sukigara S, Horino A, Nukui M, Okazaki S, Tomiwa K, Kimura-Ohba S, Inoue T, Hirose S, Shiomi M, Itoh M. A case of severe progressive early-onset epileptic encephalopathy: unique GABAergic interneuron distribution and imaging. *J Neurol Sci*. 2013;327(1-2):65-72. Epub 2013/02/21.
 14. Inoue T, Ihara Y, Tomonoh Y, Nakamura N, Ninomiya S, Fujita T, Ideguchi H, Yasumoto S, Zhang B, Hirose S. Early onset and focal spike discharges as indicators of poor prognosis for myoclonic-astatic epilepsy. *Brain Dev*. 2013. Epub 2013/09/24.
 15. Hirose S, Scheffer IE, Marini C, De Jonghe P, Andermann E, Goldman AM, Kauffman M, Tan NC, Lowenstein DH, Sisodiya SM, Ottman R, Berkovic SF, Genetics Commission of the International League Against E. SCN1A testing for epilepsy: application in clinical practice. *Epilepsia*. 2013;54(5):946-52. Epub 2013/04/17.
 16. Higurashi N, Uchida T, Lossin C, Misumi Y, Okada Y, Akamatsu W,

- Imaizumi Y, Zhang B, Nabeshima K, Mori MX, Katsurabayashi S, Shirasaka Y, Okano H, Hirose S. A human Dravet syndrome model from patient induced pluripotent stem cells. *Mol Brain*. 2013;6:19. Epub 2013/05/04.
17. Higurashi N, Okano H, Hirose S. The effect of SCN1A mutations on patient-derived GABAergic neurons: what are the implications for future Dravet syndrome therapeutics? *Future Neurol*. 2013;8(5):487–9
18. Higurashi N, Nakamura M, Sugai M, Ohfu M, Sakauchi M, Sugawara Y, Nakamura K, Kato M, Usui D, Mogami Y, Fujiwara Y, Ito T, Ikeda H, Imai K, Takahashi Y, Nukui M, Inoue T, Okazaki S, Kirino T, Tomonoh Y, Inoue T, Takano K, Shimakawa S, Hirose S. PCDH19-related female-limited epilepsy: further details regarding early clinical features and therapeutic efficacy. *Epilepsy Res*. 2013;106(1-2):191-9. Epub 2013/05/29.
2. 学会発表
1. A Genetic analysis of Benign Neonatal Epilepsy in Japan. Ihara Y, Ishii A, Kaneko S, Hirose S. International symposium on Neonatal Seizures and Related disorders (ISNS)The 15th Annual Meeting 2013.4.12-14/ Tokyo, Japan
2. Effects of Lamotrigine on a patient with early myoclonic encephalopathy Inoue T, Fujita T, Tomonoh Y, Ninomiya S, Nakamura N, Ideguchi H, Yasumoto S, Hirose S. International symposium on Neonatal Seizures and Related disorders (ISNS) The 16th Annual Meeting 2013.4.12-14/Tokyo, Japan
3. Frequency of Mutations of KCNQ2 and KCNQ3 in Benign Neonatal Epilepsy in Japan Hirose S, Ihara Y, Ishii A. Korean Epilepsy Congress 2013 2013.6.13-15/Soul, Korea
4. KCNQ2 Mutation Enhances Firing Activity of Gabaergic Interneurons in the Hippocampus of Neonatal Mice Uchida T, Deshimaru M, Koyama S, Yanagawa Y, Hirose S. Korean Epilepsy Congress 2013 2013.6.13-15/Soul, Korea
5. Electrophysiological Analysis of Mutant HCN Channels Found in Febrile Seizure Patients. Nakamura Y, Shi X, Numata T, Mori Y, Inoue R, Hirose S. Korean Epilepsy Congress 2013 2013.6.13-15/ Soul, Korea
6. Molecular basis of benign familial infantile epilepsy and related syndromes Hirose S. 30Th international Epilepsy Congress 2013.6.23-27/ Montreal, Canada
7. KCNQ2 and KCNQ3 abnormalities in benign neonatal epilepsy (BNE): a genetic analysis of BNE in Japan Ihara Y, Ishii A, Kaneko S, Hirose s, The Epilepsy Genetic Study Group Japan 30Th international Epilepsy

Congress 2013.6.23-27/ Montreal,
Canada

稀少難治てんかん診療マニュアル.
2013:22-4.

8. Identification of ATP1A3 mutations by exome sequencing as the cause of alternating hemiplegia of childhood in Japan. Ishii A, Saito Y, Mitsui J, Ishiura H, Yoshimura J, Arai H, Yamashita S, Kimura S, Oguni H, Morishita S, Tsuji S, Sasaki M, Hirose S. 30Th international Epilepsy Congress 2013.6.23-27/ Montreal, Canada

3. Hirose S, Scheffer IE, Marini C, De Jonghe P, Andermann E, Goldman AM, Kauffman M, Tan NC, Lowenstein DH, Sisodiya SM, Ottman R, Berkovic SF, Genetics Commission of the International League Against E. SCN1A testing for epilepsy: application in clinical practice. Epilepsia. 2013;54(5):946-52. Epub 2013/04/17.

9. Novel HCN2 mutation found in febrile seizure patients affects temperature sensitivity Nakamura Y, Shi X, Numata T, Mori Y, Inoue R, Hirose S. 2013.9.4-7/ Hamamatsu, Japan.

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

特許取得

1. 特願2008-031002 : てんかんモデル非ヒト哺乳動物
2. 特願2008-273446 : 変異導入遺伝子およびそれを導入したノックイン非ヒト動物
3. 特願2009-188152 : 注意欠陥/多動性障害診断用モデル非ヒト動物
4. 特願2010-60019 : リーシークエンスDNAチップおよび最適抗てんかん薬決定方法

寄与した指針又はガイドライン等 :

1. 廣瀬伸一. 遺伝学的診断マニュアル. 診断と治療社. 稀少難治てんかん診療マニュアル. 2013:109-13.
2. 日暮憲道、廣瀬伸一. 女性に発症するPCDH19関連てんかん. 診断と治療社.

稀少難治てんかんの病理診断連携システムの設計に関する研究

分担研究者 柿田明美 新潟大学 脳研究所 病理学分野 教授

研究要旨

稀少難治てんかん患者から採取された外科病理標本を対象とし、症例の一元化登録を行い、病理組織標本を活用した共同研究体制を構築することを視野に、国内の主要なてんかんセンターにおける組織診断担当者との情報交換を進めた。

A. 研究目的

稀少難治てんかん患者から採取された外科病理標本を対象に、全国規模での症例登録を行い、組織標本を活用した共同研究体制を構築することを目標に、その実現に向けた組織診断スキルの整理を行い、情報提供の条件等について国内主要施設の病理組織診断担当者との意見交換を進めた。

B. 研究方法

【てんかん外科病理診断症例の登録と連携に向けた情報交換】

①連携施設

本研究班参加3施設

・齊藤祐子：国立精神・神経医療研究センター
・松田一巳：静岡てんかん・神経医療センター
・柿田明美：新潟大学脳研究所 が連携し、てんかん外科診断症例をデータベースに登録する体制を整えるための協議を進めた。上記の3施設以外に、本分担研究者が病理診断コンサルテーションを受けている国内7施設の症例情報も登録する方針とし、各施設と協議を進めた。

②データベース

国立精神・神経医療研究センターのサーバーに症例登録を行うこととし、その内容と方法について協議を進めた。

③標本保存と共同利用

病理組織標本は各施設で保存すること、本研究班（連携施設間）での使用を原則とすることとした。

④参加施設の拡大

手術症例についての病理組織診断の必要があれば、本分担研究者がこれを引き受けることは可能である。班会議等を通じて本研究班員に連携を呼びかけた。

【病理組織診断上の問題点等】本研究班が対象とする脳病変は、皮質異形成、腫瘍性病変、結節性硬化症、癥痕脳回等の多彩な組織学的特徴を示す。これら診断に際しての要点を「稀少難治てんかん診療の手引き：病理診断マニュアル」にまとめた。その中核をなす限局性皮質異形成(FCD)については、2011年にILAEの組織分類が提唱された。FCD type IIについては診断者間での見解の違いは小さいが、FCD type Iについては意見の一致が得られないことも多い。診断に際しての要点を「同 手引き：I章 20. 限局性皮質異形成」およびBrain Dev 2013;35:793-801.にまとめた。また腫瘍性病変については、Blümcke Eが主導しILAEのbranchが新たな組織診断基準を提唱すべく活動を開始している。本研究分担者はこの活動に参加し、2013年夏、web上での国際診断基準策定を進めた。

【同意書等】

てんかん外科標本についての情報等をデータベースに登録し、共同研究として保存標本を使用することについての同意書：「外科手術組織の病理検体の研究使用と保存についての同意書」を作成した。本事業内容について、新潟大学医学部倫理委員会に倫理審査申請を行った。承認が得られた後、同意書の内容を連携施設ごとの実情に見合う形に整え、各施設での倫理申請を行うこととした。

C. 考察

ヒトの手術組織を使った共同研究体制の構築は、いわばブレイン・バンクの構築にも似た、倫理上の各論を含むさまざまな課題を解決しながら進める必要がある。本研究班の組織ボードメンバーが行っている病理組織診断症例は、我が国のてんかん外科手術例の多くをカバーしていると考えられる。まずはこれら施設からの登録を行い、研究班内部での共同研究を行う方針とした。本研究班が進めた症例レジストリシステムと連携しながら、患者からの同意が得られた場合には、その組織診断を登録すると共に保存組織の情報も登録を行う必要がある。

D. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Takahashi H, Kakita A, Tomikawa M, Okamoto K, Kameyama S. Oligodendroglioma (WHO grade I) in a young epilepsy patient: a specific entity lying within the spectrum of dysembryoplastic neuroepithelial tumor? *Neuropathology* 2013; 33 (6): 645-651.
- (2) Kagawa K, Iida K, Kakita A, Katagiri M, Nishimoto T, Hashizume A, Kiura Y, Hanaya R, Sugiyama K, Arihiro K, Arita K, Kurisu K. Electrographic-histopathologic correlations implying epileptogenicity of dysembryoplastic neuroepithelial tumor (DNT). *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2013;53:676-87.
- (3) Kakita A. Surgical pathologic features of cerebral cortical lesions taken from 600 patients with intractable epilepsy. *Brain Dev* 2013; 35:793-801.
- (4) Kitaura H, Kakita A. Optical imaging of human epileptogenic tissues in vitro. *Neuropathology* 2013; 33 (4): 469-474.
- (5) 柿田明美. てんかん外科病理学の実践. *新潟医学会誌* 2013; 127 (5): 221-237.
- (6) Miyahara H, Natsumeda M, Shiga A, Aoki H, Toyoshima Y, Zheng Y, Takeuchi R, Murakami H, Masuda H, Kameyama S, Izumi T, Fujii Y, Takahashi H, Kakita A. Suppressed expression of autophagosomal protein LC3 in cortical tubers of tuberous sclerosis complex. *Brain Pathol* 2013; 23:254-62.
- (7) 柿田明美. 病理診断マニュアル. II. 診断マニュアル. (編) 大槻泰介, 須貝研司, 小国弘量, 井上有史, 永井利三郎. 稀少難治てんかん診療マニュアル. 診断と治療社. 東京. 2013年4月18日. pp. 114-116.
- (8) 柿田明美. 限局性皮質異形成. I. 疾患の特徴と診断のポイント. (編) 大槻泰介, 須貝研司, 小国弘量, 井上有史, 永井利三郎. 稀少難治てんかん診療マニュアル. 診断と治療社. 東京. 2013年4月18日. pp. 65-67.
- (9) Hiraishi T, Kitaura H, Oishi M, Fukuda M, Kameyama S, Takahashi H, Kakita A, Fujii Y. Significance of horizontal propagation of synchronized activities in human epileptic neocortex investigated by optical imaging and immunohistological study. *Epilepsy Res* 2013; 104 (1/2): 59-67.
- (10) Yoneda Y, Haginoya K, Kato M, Osaka H, Yokochi K, Arai H, Kakita A, Yamamoto T, Otsuki Y, Shimizu S, Wada T, Koyama N, Mino Y, Kondo N, Takahashi S, Hirabayashi S, Takanashi J, Okumura A, Kumagai T, Hirai S, Nabetani M, Saito S, Hattori A, Yamasaki M, Kumakura A, Sugo Y, Nishiyama K, Miyatake S, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Matsumoto N, Saitsu H. Phenotypic spectrum of *COL4A1* mutations: porencephaly to schizencephaly. *Ann Neurol* 2013;73:48-57.
- (11) 柿田明美. てんかん原性の病理. (In) 兼子直, 亀山茂樹 (編) てんかん専門医ガイドブック. 一てんかん専門医と専門医を目指す医師のための基礎知識一. 診断と治療社, 東京. 印刷中.

2. 学会発表 (招待講演のみ)

- (1) 柿田明美. てんかんの病理. 第37回日本てんかん外科学会, 教育セミナー. 大阪. 2014年2月.
- (2) 柿田明美. 難治てんかん原性病巣の病態病理: 外科標本の解析. 奈良てんかん懇話会, 特別講演. 奈良. 2013年9月.

- (3) 柿田明美. てんかんの病理. 西新潟中央病院
てんかんセンター, てんかん夏季セミナー,
特別講演. 新潟. 2013年7月.
- (4) 柿田明美. てんかん外科病理学の実際 —ビ
ジュアルにみる—. 第9回 日本てんかん学会
近畿地方会, 特別講演. 大津. 2013年7月.
- (5) 柿田明美. 小児てんかん原性病巣の外科病理
—ビジュアルに示す—. 第55回日本小児神
経学会総会学術研究会, 教育講演. 大分. 20
13年5月.
- (6) Kakita A. Surgical pathologic features of
focal cortical dysplasia and related cond
itions in infants and children. Cortical D
ysplasia Symposium, Children's Epilepsy
Association of Taiwan (Invited). Tainan,
Taiwan. 2013年1月.

FE. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

北海道地区レジストリ施設調査

分担研究者 白石秀明 北海道大学病院小児科 助教

研究要旨

稀少難治性てんかんに関する調査研究にむけて、北海道地区における研究基盤の構築を行った。てんかん医療の均てん化の為に、啓発活動を開始し、レジストリ構築の準備を進めている。

A. 研究目的

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）「稀少難治性てんかんに関する調査研究」の全国的施行のために、北海道地区におけるレジストリ施設の調査・準備施行を行った。

B. 研究方法

国内症例レジストリの構築に向けて、具体的なリクルート活動を開始した。

北海道各地におけるてんかん診療拠点施設に対する働きかけを行い、てんかん診療における情報発信と、治療レベルの均てん化の為に、北海道内各地で講演会・研究会を開催した。

（倫理面への配慮）

患者の健康増進の為に臨床研究であり、倫理的問題はない。

C. 研究結果

本研究の遂行のために、札幌医科大学小児科二階堂弘輝先生、旭川医科大学小児科 高橋悟先生、北海道立子ども総合医療・療育センター神経科 渡邊年秀先生に研究協力者として参画して頂き、北海道内のてんかん診療拠点施設における、本レジストリの広報・症例登録に対する働きかけの準備を開始した。

北海道内のてんかん医療均てん化の為に、旭川医科大学精神神経科・千葉茂教授を代表世話人と

する、「北海道てんかん診療ネットワーク構築のための研究会」と連携をとり、道内各地での啓発活動を開始した。

渡島・檜山地区：7月12日（函館）

宗谷・上川北部地区：7月20日（稚内）

釧路・根室地区：11月8日（釧路）

後志・羊蹄山麓地区：12月7日（札幌）

北見・紋別・オホーツク地区：1月24日（北見）

十勝地区：2月14日（帯広）

日高・胆振地区：2月18日（苫小牧）

少人数の勉強会方式で行った。啓発活動を継続し、レジストリ調査への基盤作りを継続する。

D. 考察

てんかんに関する国民の理解を深めることは、てんかん患者のより良い生活環境を構築する上で重要であると考えられた。

本研究班におけるレジストリ調査施行のために、情報発信を継続する必要が示唆された。

E. 結論

北海道では、本研究班におけるレジストリ調査の本施行への準備が整いつつある。

特に、施行の為に共同研究者を含めて、組織構築は整いつつある。

F. 研究発表

1. 論文

- 1) Shiraishi H, Haginoya K, Nakagawa E, Saitoh S, Kaneko Y, Nakasato N, Chan D, Otsubo H: Magnetoencephalography localizing spike sources of atypical benign partial epilepsy. *Brain Dev* (査読あり) 2013 Feb 2. doi: 10.1016/j.braindev.2012.12.011. [Epub ahead of print]
- 2) Sueda K, Takeuchi F, Shiraishi H, Nakane S, Sakurai K, Yagyu K, Asahina N, Kohsaka S, Saitoh S. Magnetoencephalographic analysis of paroxysmal fast activity in patients with epileptic spasms. *Epilepsy Research*. (査読あり) 104: 68-77, 2013
- 3) 石井良平, 渡辺裕貴, 青木保典, 平田雅之, 白石秀明, 尾崎勇, 井口義信, 露口尚弘, 鎌田恭輔, 亀山茂樹, 中里信和, 橋本勲, 武田雅俊: 脳磁図の臨床応用に関する文献レビュー(第4報): 精神科疾患・認知症 *臨床神経生理学* 41: 29-45, 2013
- 4) 鎌田恭輔, 露口尚弘, 中里信和, 尾崎勇, 池田英敏, 井口義信, 平田雅之, 亀山茂樹, 石井良平, 白石秀明, 渡辺裕貴, 橋本勲: 脳磁図の臨床応用に関する文献レビュー(第5報): 脳腫瘍 *臨床神経生理学* 41: 46-53, 2013
- 5) 尾崎 勇, 井口義信, 白石秀明, 石井良平, 平田雅之, 露口尚弘, 鎌田恭輔, 渡辺裕貴, 亀山茂樹, 橋本 勲: 脳磁図の臨床応用に関する文献レビュー(第6報): 神経変性・脱髄疾患と神経リハビリテーション *臨床神経生理学* (印刷中)
- 3) 白石秀明「てんかん診療における脳磁図検査の役割」第4回八王子てんかんカンファレンス 2013年4月17日 (八王子・招待講演)
- 4) 白石秀明「小児科領域における新規抗てんかん薬の位置づけ」第55回日本小児神経学会学術集会ランチョンセミナー 2013年5月30日 (大分・招待講演)
- 5) 白石秀明「脳磁図ガイドてんかん外科の展望」第28回日本生体磁気学会 2013年6月7日(新潟・招待講演)
- 6) 白石秀明「小児てんかん薬物治療の最新動向」札幌市小児科医会学術講演会 2013年7月24日 (札幌・招待講演)
- 7) 白石秀明「小児てんかん薬物治療の最新動向」北総てんかん懇話会 2013年7月27日 (印西・招待講演)
- 8) 白石秀明「包括的てんかん治療の実際」第47回日本てんかん学会学術集会ランチョンセミナー 2013年10月11日 (北九州・招待講演)

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

2. 学会発表

- 1) Shiraishi H. Korean Epilepsy Preceptorship Program I: Magnetoencephalography basics and application for epilepsy Korean Epilepsy Congress, 2013.6.13 (Seoul, South Korea・招待講演)
- 2) 白石秀明「小児てんかん診断・治療の新知見」第116回日本小児科学会学術集会教育セミナー 2013年4月20日 (広島・招待講演)

東北地区レジストリ施設調査

分担研究者 中里信和 東北大学大学院医学系研究科 教授

研究要旨

希少難治性てんかんに関する調査研究に関し、東北地区でどの程度の患者数が予測されるかを、おもに小児科領域の施設を対象に予備調査として実施した。その結果は、対象疾患の頻度から考えて東北6県の実情をよく反映しているものと考えられたが、県によっては特定の疾患名が少なく報告されている印象があり、本調査では施設数をさらに拡大する必要性が示唆された。また診断の定義や病名の決め方にも詳細なルールを設けた方がよいと考えられた。

A. 研究目的

希少難治性てんかんの多くは乳幼児期に発祥する。今回、希少難治性てんかんに関する調査研究において、東北地区でどの程度の患者数が予測されるかを、おもに小児科領域の施設を対象に予備的に実施した。

B. 研究方法

東北地方6県において小児難治性てんかんを診療している主要14施設にアンケートを行い、2012年8月の時点で、過去1年間（2012年8月～2013年7月）の各施設および関連病院で診療した患者数の概数を調べた。

C. 研究結果

6県14施設のすべてから回答が得られた（表1）。疾患分類名では、「1. 新生児期に発病するてんかん」と「28. その他」の2項目に関しては、定義があいまいであるとの意見があり、総数の集計からは除外した。

D. 考察

このアンケート結果からは、対象疾患の頻度から考えて東北6県の実情をよく反映しているものと考えられた。今後の本格的なレジストリを行う

意義が認められる。

県によっては特定の疾患名が少なく報告されている印象があり、本調査では施設数をさらに拡大する必要性が示唆された。

また診断の定義や、dual pathology の扱いなど、病名の決め方にも詳細なルールを設けた方がよい、と考えられる。

さらに、紹介によって複数施設を受診した場合、重複して数えられている可能性もあるため、本調査では、より厳密な調査を行うべきと考えられた。

E. 結論

希少難治性てんかん症例の正確な数を把握するには、疾患の分類や定義などに関して、アンケートの内容をさらに吟味し、調査施設数を増やして実施すべきと考える。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Haginoya K, Uematsu M, Munakata M, Kakisaka Y, Kikuchi A, Nakayama T, Hino-Fukuayo N, Tsuburaya R, Kitamura T, Sato-Shirai I, Abe Y, Matsumoto Y, Wakusawa K, Kobayashi T, Ishitobi M, Togashi N, Iwasaki M, Nakasato N, Iinuma

- K: The usefulness of subtraction ictal SPECT and ictal near-infrared spectroscopic topography in patients with West syndrome. *Brain Dev* 35: 887-893, 2013
- 2) Okumura E, Iwasaki M, Sakuraba R, Itabashi I, Osawa SI, Jin K, Itabashi H, Kato K, Kanno A, Tominaga T, Nakasato N: Time-varying inter-hemispheric coherence during corpus callosotomy. *Clin Neurophysiol*, 2013 [Epub ahead of print]
- 3) Shiraishi H, Haginoya K, Nakagawa E, Saitoh S, Kaneko Y, Nakasato N, Chan D, Otsubo H: Magnetoencephalography localizing spike sources of atypical benign partial epilepsy. *Brain Dev* [Epub ahead of print]
- 4) Iwasaki, M, Uematsu M, Nakayama T, Hino-Fukuyo N, Sato Y, Kobayashi T, Haginoya K, Osawa S, Jin K, Nakasato N, Tominaga T: Parental satisfaction and seizure outcome after corpus callosotomy in patients with infantile or early childhood onset epilepsy. *Seizure*. 22:303-305, 2013
- 5) 佐藤圭亮、岩崎真樹、植松貢、中里信和、富永悌二：脳梁離断術によりてんかん焦点が顕在化した多発結節を伴う結節性硬化症の1例。 *脳神経外科* 41: 421-428, 2013
- 6) 岩崎真樹、植松貢、中山東城、福與なおみ、萩野谷和裕、神一敬、大沢伸一郎、中里信和、富永悌二：小児難治てんかんに対する脳梁離断術一長期発作寛解例の特徴一。 *脳と発達* 45: 195-198, 2013
- 7) 大坪宏、中里信和：小児難治てんかんにおける早期外科治療の利点。 *脳と発達* 45: 193-194, 2013
- 2013, Tokyo (Keynote Address)
- 2) Nakasato N: MEG and EEG spike localization in cases with small FCD overlooked by MRI. Colloquium on Drug Resistant Epilepsy, August 16-18, 2013, NIMHANS, Bangalore, India (Invited Lecture)
- 3) 中里信和、板橋尚、神一敬、岩崎真樹、菅野彰剛：小さな大脳皮質形成異常の診断における脳波と脳磁図の有用性。第15回日本ヒト脳機能マッピング学会。2013年7月5日、東京
- 4) 中里信和：脳波・脳磁図による小さな限局性皮質形成異常の棘波診断。日本臨床神経生理学学会。2013年11月7日。高知（教育講演）

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

2. 学会発表

- 1) Nakasato N: Functional imaging for epilepsy surgery. The World Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery, May 27-30,