

	<p>る。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。</li> <li>○ 例えば、親しい人との交流も乏しく引きこもりがちである、自発性が著しく乏しい。自発的な発言が少なく発言内容が不適切であったり不明瞭であったりする。日常生活において行動のテンポが他の人のペースと大きく隔たってしまう。些細な出来事で、病状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理は困難である。日常生活の中でその場に適さない行動をとってしまいがちである。</li> </ul>
5	<p>精神障害、知的障害を認め、身の回りのことはほとんど出来ない。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。</li> <li>○ 入院・入所施設等患者においては、院内・施設内等の生活に常時支援を必要とする。在宅患者においては、医療機関等への外出も自発的にできず、付き添いが必要である。家庭生活においても、適切な食事を用意したり、後片付けなどの家事や身の回りの清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。</li> </ul>

(C) 重症児に関する大島分類

大島分類で 21 以外、あるいは横地分類(重症心身障害療育学会)に該当するもの。

指定難病制度におけるてんかんの重症度区分(案)

(1) てんかん／併存症が前景にある場合:重症児に関する大島分類あるいは横地分類に該当するもの、あるいは精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分による等級1級程度か、もしくは障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて精神症状評価 2 以上若しくは能力障害評価 2 以上を対象とする。

\* 参考: Barthel Index85 点以下, 日本版 modified Rankin Scale3 以上、生活における重症度分類 2 以上、日本脳卒中学会版食事・栄養・呼吸評価のいずれかが3以上。

(2) てんかんが前景にある場合:精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分、および障害者総合支援法における障害支援区分の「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1 級程度	1-5 すべて
2 級程度	3-5 のみ
3 級程度	4-5 のみ

## II. 分担研究報告

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

-てんかん診療ネットワークとの連携-

分担研究者 大槻 泰介

国立精神・神経医療研究センター病院 脳神経外科診療部長

研究要旨

我が国では、てんかんの専門診療に小児科、精神科、脳神経外科、神経内科など、様々な診療科が関わっている。希少難治性てんかんのレジストリ登録をおこなうにあたっては、これらの医師との双方向性の情報交換が必要であり、その為には既存の診療科の枠を超えた診療科横断的かつ学会横断的なシステムの整備が求められる。我々はこれまで厚労省研究班として地域でてんかん診療を担っている医師を明らかにするために、ウェブサイト「てんかん診療ネットワーク」(<http://www.ecn-japan.com/>)を立ち上げ、医療・福祉及び患者会関係者等の利用に資する環境を整備してきた。今回希少難治性てんかんのレジストリ構築において、てんかん診療ネットワークとの連携を図る方策を検討する。

我が国では、地域のてんかん診療に、小児科、精神科、脳神経外科、神経内科など、様々な診療科が関わっており、地域においてどの医師がどのようなてんかんの診療を行っているのか、医師にも患者にも分かり難い現状がある。従って希少難治性てんかんレジストリを構築するにあたっては、診療科横断的かつ学会横断的なシステムを整備し、この様な診療科が混在する状況に対応することが求められる。

我々はこれまで、日本てんかん学会員及び日本医師会会員を対象としたアンケート調査を基に、地域でてんかん診療を担っている医師を明らかにするために、ウェブサイト「てんかん診療ネットワーク」(<http://www.ecn-japan.com/>)を立ち上げ、医療・福祉及び患者会関係者等の利用に資する環境を整備した。今回希少難治性てんかんのレジストリ構築において、てんかん

診療ネットワークとの連携を図る方策を検討する。

A. 研究方法

このウェブサイトは、日本各地のてんかん診療施設が平成24年7月より公開されており、地域においててんかん診療を行っている施設を検索することができる。また施設医療関係者については、利用者登録を行う事でてんかん診療ネットワーク登録医師の専門分野、診療次元などの情報を閲覧することができ、登録医師数は徐々に増加している。

今回、全国各地域のてんかん診療ネットワーク登録医師の診療科及び診療次元を分析した。

B. 研究結果及び考察

平成27年2月20日現在のてんかん診療ネッ

トワーク登録者者の総数は1262名で、標榜診療科は、小児科443名（35.1%）、神経内科232名（18.4%）、脳神経外科293名（23.1%）、精神科219名（17.4%）、内科・外科・その他75名（5.9%）であった。診療役割としては、一次診療：201名（15.9%）、二次診療：836名（66.2%）、三次診療：225名（17.8%）で、専門医別ではてんかん専門医304名、小児神経専門医343名、神経内科専門医241名、脳神経外科専門医288名、精神科専門医（精神保健指定医）216名（重複あり）であった。

各都道府県別のてんかん診療医の専門医資格を見ると、地域ごとにてんかん診療を担当する専門領域の比率が様々であることが分かった（図1）。すなわち小児神経専門医の比率は、北海道が最も高く（41%）九州沖縄で最も低かった（21%）。一方神経内科専門医の比率は、中部で最も高く（31%）北海道で最も低かった（14%）。また脳神経外科専門医の比率は九州沖縄で最も高く（31%）東北で最も低かった（20%）。一方、精神科専門医（精神保健指定医）の比率は、東北で最も高く（28%）近畿で最も低かった（13%）。

更に、成人てんかんを診療する神経内科、精神科、脳神経外科の3診療科について見ると、東日本では、脳神経外科が39%で、次いで精神科が33%、神経内科が28%の順であったが、西日本では脳神経外科が38%で、次いで神経内科が36%、精神科が26%の順であり、東日本では精神科の比率が神経内科より高く、西日本では神経内科の比率が精神科より高いことが分かった。

一方、てんかんの専門診療（2次・3次診療）を行っている医師数を人口比で比較すると、全国平均は人口100万人あたり2次診療医が6.57人で、3次診療医は1.78人であり、2次診療医3.69人あたりと3次診療医1人の割合であった。また、2次診療医は中国四国地方で最も多

く9.67人、北海道で最も少なく4.79人で、3次診療医については、北海道が最も多く2.76人で、関東甲信越は最も少なく1.48人であった。

このてんかん診療ネットワークでは、わが国の現状に即した地域診療連携のモデルを提案している。このモデルでは、てんかん診療施設を、プライマリケアを行う1次診療施設、問診・脳波及びMRI検査に基づくてんかんの診断と抗てんかん薬の調整が可能な2次診療施設、及び発作時ビデオ脳波モニタリングによる診断と外科治療が可能な3次診療施設とに位置付け、てんかん発作が抑制されない場合は、より高次のてんかん診療機関に紹介され診断を受け、治療の結果発作が抑制され状態が安定した場合は、より低次のてんかん診療機関にもどり継続的な治療を受ける、という循環型の診療連携モデルを想定している。

稀少難治てんかんレジストリ研究を推進するには、地域における三次診療施設（地域拠点施設）の充実が不可欠であり、その為には一次診療から二次及び三次診療に繋がる円滑な連携システムをつくることが求められる。またこのシステムの実現には、紹介料や専門診断料、拠点施設加算などの診療報酬上の手当を加える仕組みも必要と考えられる。

今後、全国の各地域でてんかん診療ネットワークが整備されることで、てんかんの地域診療連携が促進され、このネットワークを基に、我が国の実情に即したてんかんレジストリの構築とレジストリを基にした大規模臨床研究が施行されることが期待される。

## C. まとめ

現在我が国では、様々な急性及び慢性疾

患者を対象とした地域診療連携システムが構築されつつある。しかしてんかんに関しては、これまで地域医療連携について議論される事は殆どなかった。

本研究班は、全国規模の「稀少難治てんかんレジストリ」を発足させることを目標としており、てんかん診療ネットワークをベースにした本レジストリの運用により、希少難治性てんかんの病因解明と新規治療法の開発に関する基礎的・臨床的研究が促進され、将来の我が国発のエビデンスの構築が期待される。

#### D. 研究発表

##### 論文発表

- 1) Sukigara S, Dai H, Nabatame S, Otsuki T, Hanai S, Honda R, Saito T, Nakagawa E, Kaido T, Sato N, Kaneko Y, Takahashi A, Sugai K, Saito Y, Sasaki M, Goto Y, Koizumi S, Itoh M: Expression of astrocyte-related receptors in cortical dysplasia with intractable epilepsy. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2014 Aug;73(8):798-806.
- 2) Otsuki T: Epilepsy care network. *Nihon Rinsho.* 2014 May;72(5):947-51.
- 3) Endo Y, Saito Y, Otsuki T, Takahashi A, Nakata Y, Okada K, Hirozane M, Kaido T, Kaneko Y, Takada E, Okazaki T, Enokizono T, Saito T, Komaki H, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M: Persistent verbal and behavioral deficits after resection of the left supplementary motor area in epilepsy surgery. *Brain Dev.* 2014 Jan;36(1):74-9.

##### 学会発表

- 1) Otsuki T: Hemispherotomy and

multilobar disconnection. *Pediatric Epilepsy Surgery Techniques Meeting.* 2014. 7. 4. 5, Gothenburg

- 2) Otsuki T: Build-up of "Epilepsy Care Network" in Japan. *10<sup>th</sup> Asian Oceanian Epilepsy Congress,* 2014. 8. 7-10, Singapore

- 3) Otsuki T: Update of Rasmussen syndrome -Epilepsy surgery. *Evening Seminar, 48<sup>th</sup> Annual Meeting of Japan Epilepsy Society.* 2014. 10. 3, Tokyo

- 4) Otsuki T: Surgical versus medical treatment for children with epileptic encephalopathy in infancy and early childhood. *8<sup>th</sup> Asian Epilepsy Surgery Society.* 10. 4-6. 2014, Tokyo

- 5) Otsuki T, Kim HD, Luan G, Inoue Y, Baba H, Oguni H, Hong SC, Shigeki Kameyama, Kobayashi K, Hirose S, Yamamoto H, Hamano S, Baba K, Takahashi A, Kaido T, Sugai K: Surgical versus medical treatment for children with epileptic encephalopathy in infancy and early childhood. - An observational cohort study by Far-east Asia Catastrophic Epilepsy (FACE) study group -. *Annual meeting of American Epilepsy Society,* 12. 04-09, 2014, Seattle

- 6) 大槻泰介、高橋章夫、開道貴信、金子裕: てんかん原性病変に対する大脳半球離断術と切除外科手術への応用、第23回脳神経外科手術と機器学会、2014. 4. 18-19、福岡

- 7) 大槻泰介: てんかんの地域診療連携システムの構築、シンポジウムてんかん分野での遠隔治療と診療連携、第55回日本神経学会、2014. 5. 21-24、福岡

- 8) 大槻泰介: 提言: 日本におけるてんかん

外科の将来像-てんかん診療ネットワーク  
 における脳神経外科医の役割、第38回日本  
 てんかん外科学会、2015.1.15.-16、東京

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

E. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

図1：てんかん診療医の専門医資格（地域別）

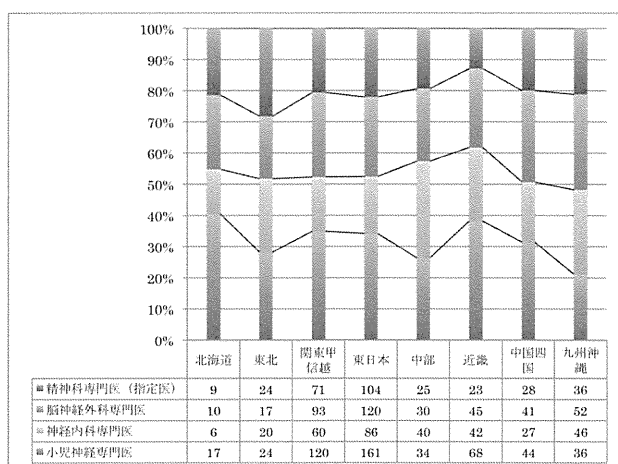


図2：成人てんかん診療医の診療科別割合（東日本と西日本を対比）

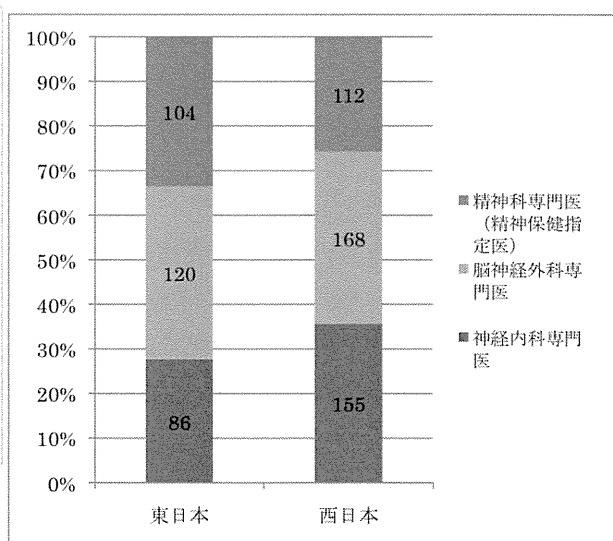
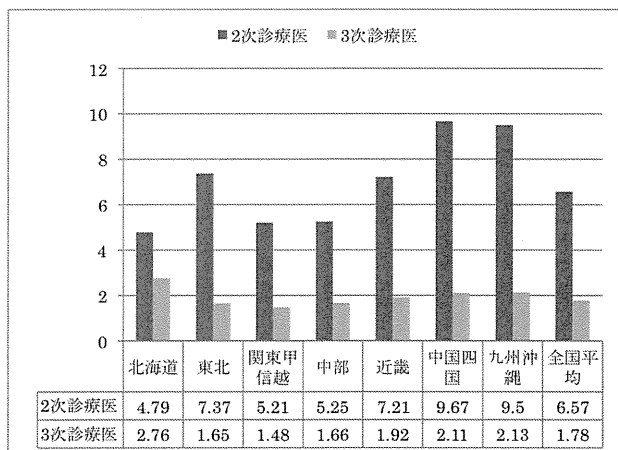


図3：てんかん診療医の人口100万人あたりの数（診療次元別）



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

分担研究者 須貝 研司

独立行政法人国立・精神神経医療研究センター病院 小児神経科主任医長

研究要旨

希少難治性てんかんのなかで、主として乳児のてんかん性脳症である7疾患〔早期ミオクロニー脳症、大田原症候群、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん、West 症候群、Dravet 症候群（、Aicardi 症候群、Angelman 症候群）を登録することを目指し、当センターの約10年間の外来新患から候補者リストを作成した。倫理委員会の承認に難渋したが、おもな問題点と対応を検討した。遅れて承認されたため、これから可能な限り登録する。

A. 研究目的

希少難治性てんかんを全国規模で集積し、さらに追跡調査を行って、病態、発達・併存障害、治療反応、社会生活状態、死亡に関する疫学的な根拠を得ることが本研究班の目的であるが、その中で、乳児のてんかん性脳症を担当し、希少難治性てんかんを多数診ている当院の症例を登録する。

B. 研究方法

主として乳児のてんかん性脳症である以下の7疾患を登録する。早期ミオクロニー脳症、大田原症候群、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん、West 症候群（點頭てんかん）、Dravet 症候群（乳児重症ミオクロニーてんかん）、Aicardi 症候群、Angelman 症候群

（倫理面への配慮）

世界医師会ヘルシンキ宣言および疫学研究に関する倫理指針に基づく。研究対象者およびその代諾者に対して、研究の目的（希少難治性てんかんを有する患者のデータを集積することが医療・ケア・福祉の進展に役立ち、

治験の推進や治療法の開発にも有効であること）を説明し、登録内容や登録方法（匿名化しweb登録）、登録にあたっての危険性や不利益、費用、情報の使用法、保存、報告、同意しないことによる不利益がないこと、同意を撤回できる権利の保証について説明し、説明文書を用いて同意書を得る。

C. 研究結果

1. 候補者リストの作成

2005年4月～2015年1月までの小児神経科の新患6454名中、てんかんは2645名に認められ、その中で現在も当センターを受診しているものは約6割であった。新患の中で、今回の対象となる乳児のてんかん生脳症は

早期ミオクロニー脳症 2

大田原症候群 15

遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん 3

West 症候群およびそれからの変容 123

Dravet 症候群 15

Aicardi 症候群 6

Angelman 症候群 10 例

であった。

## 2. 症例登録

今年度は、倫理委員会の承認に難渋し、遅れて承認されたため、報告書作成時には症例登録は可能になったばかりである。特に院外に診察券番号、生年月日、イニシャルを提出することにはハードルが高く、当方で匿名化した架空の診察券番号を賦与することでようやくクリアした。Webによる入力に関して、入力項目だけで無く、入力画面をすべて表示することを求められた。対象者は重度の知的障害だが、初めから保護者の代諾では認められず、被験者本人に説明して理解を得る努力を求められた。

## D. 考察と結論

対象候補者にはある程度は説明してあり、倫理委員会でようやく承認されたので、残りの期間で可能な限り入力する。

## E. 研究発表

### 論文発表

- 1) 須貝研司。早期ミオクロニー脳症。別冊日本臨床 No. 31 神経症候群（第2版）その他の神経疾患を含めてVI、日本臨床社、大阪、2014:130-135
- 2) 須貝研司。遊走性焦点発作を伴う小児てんかん。別冊日本臨床 No. 31 神経症候群（第2版）その他の神経疾患を含めてVI、日本臨床社、大阪、2014:395-399.

### 学会発表等

- 1) Sugai K, et al: Semi-nationwide survey on migrating partial seizures in infancy in Japan. The 16th Annual Meeting of the Infantile Seizure Society (Cappadocia, Turkey). 2014. 6. 23

- 2) Sugai K, et al: N20 of median nerve SSEP is an early predictor for developmental outcome after hemispherotomy in patients with Ohtahara syndrome with hemimegalencephaly. The 68th Annual Meeting of American Epilepsy Society (Seattle, USA). 2014. 12. 7

## F. 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



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
分担研究報告書

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に関する研究

分担研究者 小国 弘量 東京女子医科大学小児科 教授

研究要旨

希少難治性てんかんは、その多くが乳幼児・小児期にてんかん性脳症を来し重度の発達障害と頻回にてんかん発作を継続して残す。そのため、患者・家族の負担および医療経済的負担は大きく、適切な診療体制および予防が喫緊の課題である。しかしながら個々の患者数が少ないためその研究は困難である。そのため全国の主要なてんかん診療施設が連携をして全国規模で希少難治性てんかん症候群を集めて、症例分析、治療法の分析を行う試みが重要である。我々は、当施設で加療中の希少難治性てんかん患者の家族を対象にレジストリ登録を行った。現在までに合計 18 例の希少難治性てんかんであるが、West 症候群 4 例、Dravet 症候群 5 例、Lennox 症候群 3 例、CDKL5、Sturge-Weber 症候群、ミオクロニー失立性てんかん、Ring20 てんかん症候群、Angelman 症候群、その他の症候性全般性てんかんそれぞれ 1 例であった。このうち 3 例は初診であったが、他はいずれも当科で長期加療を行ってきた症例であり、いずれの例でも発作の持続と様々な程度の発達障害を併存していた。新規抗てんかん薬の試み、ACTH 治療やケトン食治療、一部てんかん外科治療の試みも行われていた。今後、登録された多数例の症例の治療法、効果を検証して最も合理的な治療法が選択できるように検討する価値がある。

研究協力者

伊藤進 東京女子医科大学小児科助教  
西川愛 同助教  
大谷 松戸クリニック常勤医

A. 研究目的

希少難治性てんかんは、その多くが乳幼児・小児期にてんかん性脳症を来し重度の発達障害と難治性てんかん発作を残すために家族や医療経済的にも大きな負担を強いる。適切な診療体制の普及と有効な治療法の開発、および予防対策が喫緊の課題である。このため、平成 24～25 年度の「希少難治性てんかんに関する調査研究」(主任研究者:大槻泰介)にて作成した「希少難治性てんかん診療マニュアル:疾患の特徴と診断のポイント」(診断と治療社、東京、2013)を基に、27+ $\alpha$ の希少難

治性てんかん疾患(難治性てんかんを伴う希少代謝性疾患や染色体異常等を含む)のレジストリを全国規模で行い、正確な患者数の把握(予備的研究により 10 万人あたり 4 人程度と予想される)、医学的および日常・社会生活上の根拠および問題点を抽出し、エビデンスに基づいた診断基準・治療・ケアのガイドラインの作成・改訂および普及を行うことが必要である[1]。

今回我々は東京女子医科大学小児科にて加療中の希少難治性てんかん患者の登録を患者家族の協力を得て行ったので報告する。本研究はヘルシンキ宣言、疫学研究および臨床研究の倫理指針に基づいて行われた。分担研究者の所属する東京女子医科大学倫理委員会の承諾の上施行され、調査対象となる患者自身もしくは代諾者には研究の趣旨を説明したうえ

で同意を得た（東京女子医科大学倫理委員会承認番号：3256）。

## B. 対象と方法

対象は、現在外来通院中、もしくは入院中の患者の中で希少難治てんかん症候群の定義[1]を満足する患者の患者、もしくは家族よりインフォームドコンセントを得てレジストリの登録を行った。

## C. 結果

H27年2月12日までに患者もしくは患者家族より承諾が得られた対象は West 症候群 4 例、Dravet 症候群 5 例、Lennox 症候群 3 例、CDKL5、Sturge-Weber 症候群、ミオクロニー失立てんかん、Ring20 てんかん症候群、Angelman 症候群、その他の症候性全般てんかんそれぞれ 1 例ずつ合計 18 例であった。このうちミオクロニー失立発作てんかん、症候性 West 症候群、Ring20 てんかん症候群それぞれ 1 例は初診患者であった。

## D. 考察

希少難治性てんかんは対象となる 27 疾患を含むが、いずれも乳幼児・小児期にてんかん性脳症を来し重度の発達障害と難治てんかん発作を主徴とする。West 症候群のように比較的有効な薬剤、つまり ACTH 療法やバイガバトリンが存在するものもあれば現在まだ治療効果の乏しい抗てんかん薬治療以外まったくないものも存在する。いずれも West 症候群以外は、大規模な前方視的治療研究が可能なものはなく、症例報告が主体でありエビデンスの高い研究はない[2]。

以前、筆者らは厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）乳幼児破局てんかんの実態と診療指針に関する研究（大槻班）にて 6 歳以下発症の難治てんかん症候群の 314 例のてんかん症候群を分析した[3]。その

結果、その多くは、特異な臨床・脳波特徴を有する特異な全般てんかん性脳症であり、中でもてんかん性スパズムを主徴とする West 症候群、さらに Lennox-Gastaut 症候群であった。これらの症例の多くは、ケトン食や ACTH にも反応せず、一部の例がてんかん外科手術でも緩和手術の対象であった。

また我々は以前、Rasmussen 症候群、最近ではグルコーストランスポーター1 欠損症症候群の全国調査を行ったが、いずれも発達障害と難治てんかん発作を伴うものであった[4, 5]。一施設の症例数は限られ、各施設で治療に苦慮している実態が明らかになったが、逆に全国調査で日本人症例の臨床症状や前者ではてんかん外科へのアクセスの問題、後者ではケトン食治療法についてのアクセスの問題が明らかになり多数例の検討が必要であることが痛感された。

希少難治性てんかんの将来にわたる患者・家族の物理的負担および医療経済的負担は大きく、適切で合理的な診療体制および治療の工夫が必要である。そのため全国の主要なてんかん診療施設が連携をして全国規模で希少難治性てんかん症候群を集めて、症例分析、治療法の分析を行う、また原因の明らかでない症候群に関してはその後遺伝子診断や病理診断を試みることにより新たな診断法、治療法の開発につながる本研究は重大な意義を持つ。今回、合計 18 例の希少難治てんかん症候群の登録の承諾あるいは登録を行ったが、いずれも当科で長期加療を行ってきた症例であり、治療に対する反応やその後の経過を確認できるものであった。今回の登録症例においても必ずしも発作予後がすべて不良というわけではなかったが、長期の発作予後は悪くなくとも精神遅滞や自閉症状の合併は多く、治療効果が高く副作用の少ない新たな治療法の開発が望まれる。

## E. 結論

希少難治性てんかんはその多くが乳幼児・小児期にてんかん性脳症を来し重度の発達障害と頻回のてんかん発作を残すが、症例数が少ないためエビデンスのある研究も乏しい。そのため全国の主要なてんかん診療施設が連携をして全国規模で希少難治性てんかん症候群を集めて、症例分析、治療法の分析を行う試みが重要である。我々は、当施設で加療中の合計 18 例の希少難治性てんかん患者もしくは患者家族の承諾を得て登録あるいは登録中である。今後、登録された多数例の症例の治療法、効果を検証して最も合理的な治療法が選択できるように検討する価値があろう。

## 文献

- [1] 希少難治性てんかん診療マニュアル-疾患の特徴と診断のポイント。大槻泰介、須貝研司、小国弘量、井上有史、永井利三郎編、診断と治療社 東京 2013 年
- [2] Lux AL, Edwards SW, Hancock E, Johnson AL, Kennedy CR, Newton RW, O'Callaghan FJ, Verity CM, Osborne JP; United Kingdom Infantile Spasms Study. The United Kingdom Infantile Spasms Study (UKISS) comparing hormone treatment with vigabatrin on developmental and epilepsy outcomes to age 14 months: a multicentre randomised trial. *Lancet Neurol.* 2005;4:712-7.
- [3] Oguni H, Otsuki T, Kobayashi K, Inoue Y, Watanabe E, Sugai K, Takahashi A, Hirose S, Kameyama S, Yamamoto H, Hamano S, Baba K, Baba H, Hong SC, Kim HD, Kang HC, Luan G, Wong TT. Clinical analysis of catastrophic epilepsy in infancy and early childhood: Results of the Far-East Asia Catastrophic Epilepsy (FACE) study group. *Brain Dev* 2013;35 : 786-792.

- [4] Muto A, Oguni H, Takahashi Y, Shirasaka Y, Sawaishi Y, Yano T, Hoshida T, Osaka H, Nakasu S, Akasaka N, Sugai K, Miyamoto A, Takahashi S, Suzuki M, Ohmori I, Nabatame S, Osawa M. Nationwide survey (incidence, clinical course, prognosis) of Rasmussen's encephalitis. *Brain Dev.* 32:445-53, 2010.
- [5] Ito Y, Takahashi S, Kagitani-Shimono K, Natsume J, Yanagihara K, Fujii T, Oguni H. Nationwide survey of glucose transporter-1 deficiency syndrome (GLUT-1DS) in Japan *Brain Dev.* 2014Dec 5. [Epub ahead of print] 2014

## G. 研究発表

### (1) 論文発表

- [1] 塩田 睦記, 小国 弘量. 【けいれん・意識障害】ピンポイント小児医療 けいれんに関する知識 てんかん重積(けいれん重積)状態とけいれん群発。小児内科 2014; 46: 1221-1225
- [2] 伊藤 康, 小国 弘量. 【神経症候群(第2版)-その他の神経疾患を含めて-】先天代謝異常 膜輸送系の異常 グルコーストランスポーター1 欠損症候群 日本臨床(別冊神経症候群 III) 2014: 823-826.
- [3] 伊藤 進, 小国 弘量. 【てんかん-基礎・臨床研究の最新知見-】てんかんの治療 小児てんかんの治療 日本臨床 2014; 72: 845-852
- [4] 伊藤 進, 小国 弘量. 【神経症候群(第2版)-その他の神経疾患を含めて-】自己免疫性疾患 その他の炎症性疾患 免疫介在性脳炎 Rasmussen 脳炎。日本臨床(別冊神経症候群 II) 2014: 728-731.
- [5] Hirano Y, Oguni H, Shiota M, Nishikawa A, Osawa M. Ketogenic diet therapy can improve ACTH-resistant West syndrome in Japan. *Brain Dev* [Epub ahead of print]

2014

[6] Ito Y, Oguni H, Hirano Y, Osawa M. Study of epileptic drop attacks in symptomatic epilepsy of early childhood - Differences from those in myoclonic-astatic epilepsy. Brain Dev [Epub ahead of print], 2014

[7] Ito Y, Takahashi S, Kagitani-Shimono K, Natsume J, Yanagihara K, Fujii T, Oguni H. Nationwide survey of glucose transporter-1 deficiency syndrome (GLUT-1DS) in Japan. Brain Dev. [Epub ahead of print] 2014.

[8] 伊藤 康, 小国 弘量.【神経症候群 VI(第2版) -その他の神経疾患を含めて-】XIV てんかん症候群 その他の重要な病態 グルコーストランスポーター1 (GLUT-1) 欠損症症候群. 別冊 日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No.31. 2014: 464-467.

[9] 伊藤 康, 小国 弘量.【神経症候群III(第2版) -その他の神経疾患を含めて-先天代謝異常症-】別冊 日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No.28, 2014:823-826.

[10] 小国 弘量.【神経症候群 VI(第2版) -その他の神経疾患を含めて-】XIV てんかん症候群 その他の重要な病態 ミオクロニー(失立)脱力発作てんかん. 別冊 日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No.31. 2014: 122-125.

## 2. 学会発表(抄録)

[1] 小国弘量. 診断、治療に苦慮する小児てんかんのマネジメント (ACTH、ケトン食). 第70回東海てんかん集談会、2014年2月1日 グランドホテル浜松 2F「飛鳥」

[2] 小国弘量. 小児てんかんの薬物治療-レベチラセタムを中心に- Living with Neurological Disorders. ホテル阪急インターナショナル 4F「月華」 平成26年6月4日

[3] 小国弘量. 小児科医から見た治療連携の必要性. 関東てんかん治療フォーラム、会場: 御茶ノ水の山の上ホテル 7月14日(月)19時～

[4] 小国弘量. てんかん発作とその診かた。第24回日本小児看護科学会共催セミナー。2014年7月21日 タワーホール舟堀

[5] 小国弘量. 若年性ミオクロニーてんかん。ラジオ NIKKEI「医学講座」、2014年7月23日収録

[6] 小国弘量. てんかん性脳症の診断と治療を巡って. 第10回日本てんかん学会近畿地方会特別後援、2014年8月2日(土)大阪大学中之島センター

[7] 小国弘量. てんかん症候群と臨床神経生理学の昔、今、将来。第487回日本てんかん学会会長講演。てんかん研究 2014; 32: 123.

[8] Hirokazu Oguni. Clinical and EEG evolution of Rasmussen's encephalitis. Preongress symposium: Update of Rasmussen syndrome. 第48回日本てんかん学会プレコングレス、てんかん研究 2014; 32: 133.

[9] 伊藤康, 小国弘量など. グルコーストランスポーター1欠損症症候群4例に対するTRH療法の検討. 第56回日本小児神経学会学術集会. 2014年5月29日. 浜松.

[10] 伊藤康, 小国弘量. グルコーストランスポーター1欠損症46例の日常生活動作について. 第40回日本重症心身障害学会学術集会. 2014年9月27日. 京都.

## H. 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

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  
－希少難治性てんかんの遺伝子解析キーステーション構築－

研究分担者 廣瀬 伸一 福岡大学医学部小児科 教授

研究要旨

希少難治性てんかんは、その多くが乳幼児・小児期にてんかん性脳症を来し発達障害に至るため、適切な診療体制の普及と有効な治療法の開発、および予防が喫緊の深題である。このため、レジストリの遺伝子解析のキーステーションリンク構築を目指し、診断精度の向上を計るため、走性焦点発作を伴う乳児てんかん、Dravet症候群（乳児重症ミオクロニーてんかん）、片側痙攣片麻痺てんかん症候群、PCDH19関連てんかんおよびKCNQ2関連乳児早期てんかん性脳症についての遺伝子解析を行った。いずれの希少難治性てんかんでも遺伝子異常を発見できたが、今後解析を必要とする候補遺伝子および、レジストリ登録症例の増加にそなえ、今後次世代シーケンサーによる、遺伝子解析キーステーション構築をおこなう予定である。

A. 研究目的

遺伝子解析のキーステーションとして、全国からレジストリに寄せられる検体の遺伝子異常を網羅的に検索してその情報を臨床情報と一緒にレジストリに登録を行う。この遺伝子検索にはPCDH19等を始めとする、希少難治性てんかんを引き起こす遺伝子が含まれる。

B. 研究方法

本年度は遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん、Dravet症候群（乳児重症ミオクロニーてんかん）、片側痙攣片麻痺てんかん症候群、PCDH19関連てんかんおよびKCNQ2関連乳児早期てんかん性脳症についての遺伝子解析を行った。本年度は遊走性焦点発作を伴う乳児てんかんでは主にKCNT1遺伝子、Dravet症候群ではSCN1A, 2A, 1B等のNa<sup>+</sup>チャネル遺伝子の他、GABRG2等のGABAA受容体関連の遺伝子、片側痙攣片麻痺てんかん症候群に対しては、

CACNA1A, ATP1A2, SCN1A and PRRT2, PCDH19関連てんかんではPCDH19、KCNQ2関連乳児早期てんかん性脳症については、KCNQ2のほかKCNQ3などの候補遺伝子に関して、サンガー法を用いて直接シーケンス法のほか、一部の遺伝子に対しては、MLPA法を用いて関連遺伝子を含む、染色体の微小欠失を検索した。この他、West症候群に対してはColumbia大学のゲノム解析センターと共同で次世代シーケンサーを用いた、てんかんの候補遺伝子の網羅的解析を開始した。

（倫理面への配慮）

患者遺伝子変異解析を行うにあたり、「平成13年の文部科学省・厚生労働省・経済産業省のヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に従い、施設間の譲渡書の作成、同意書の改定、説明文書の準備および遺伝カウンセラーの設置などをバンク参加施設で統一し、さらに「個人情報の保護に関する法律」（平成15年5月30日法律第57号）を受け、同意書

の整備、匿名化の再評価を実施した。以上の指針・法律に基づき、患者遺伝子変異解析は福岡大学病院倫理委員会で改定認可された方法で実施した(平成21年9月24日承認済み)。今後、更なる患者遺伝子変異解析が必要な場合は「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成25年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号)」に基づき実施する予定である。

尚、福岡大学病院には遺伝診療部があり、必要に応じて遺伝カウンセリングを実施している。

### C. 研究結果

遊走性焦点発作を伴う乳児てんかんは12例のうち3例にKCNT1遺伝子異常を見いだした。Dravet症候群は755例解析し318例にSCN1Aの遺伝子異常を17例に微小欠失を見いだしGABRG2等のGABAA受容体関連の遺伝子には変異はなかった。片側痙攣片麻痺てんかん症候群では、CACNA1Aに異常を1例に見いだした。PCDH19関連てんかんは80例収集して、内17例にPCDH19の異常を見いだした。乳児早期てんかん性脳症では、KCNQ2の遺伝子の異常は見いだせなかった。

現在、West症候群の次世代シーケンサーによるてんかんの候補遺伝子の網羅的解析は進行中である。

### D. 考察

稀少難治性てんかんで、候補遺伝子解析により、遺伝子異常を同定することが可能であった。

その情報をもとに今後、稀少難治性てんかんの病態解明がすすみ、引いてはその情報が病態に基づく画期的な治療開発につながると期待される。一方、今後稀少難治性てんかんで報告される遺伝子の増加と、レジストリに登

録される患者数の増加が予想されるため、現在のサンガーシーケンスを用いた方法では、時間的に限界に達すると思われる。このため、今回実験的にWest症候群に対して実施して居る次世代シーケンサーによるてんかん候補遺伝子の網羅的な解析が望まれる。

以上を踏まえ、当施設ではレジストリに登録される症例の遺伝子解析キーステーションとなるべく、次世代シーケンサーを導入して、現在稼働準備中である。

### E. 結論

稀少難治性てんかんに関連する多くの遺伝子が報告されるようになり、適切な診療体制の普及と有効な治療法の開発に、稀少難治性てんかんレジストリに遺伝子解析の情報が必須であり、今後さらなる遺伝子解析キーステーション構築が望まれる。

### G. 研究発表

#### 論文発表

- (1) Yamamoto T, Shimojima K, Sangu N, Komoike Y, Ishii A, Abe S, Yamashita S, Imai K, Kubota T, Fukasawa T, Okanishi T, Enoki H, Tanabe T, Saito A, Furukawa T, Shimizu T, Milligan J. C, Petrou S, Heron E. S, Dibbens M, Leanne Hirose S, Okumura A. Single nucleotide variations in CLCN6 identified in patients with benign partial epilepsies in infancy and/or febrile seizures. PLoS ONE. 2015 in press.
- (2) Fukasawa T, Kubota T, Negoro T, Saitoh M, Mizuguchi M, Ihara Y, Ishii A, Hirose S. A case of recurrent encephalopathy with SCN2A missense mutation. Brain Dev. 2015 in press.

- (3) Kouga T, Shimbo H, Iai M, Yamashita S, Ishii A, Ihara Y, Hirose S, Yamakawa K, Osaka H. Effect of CYP2C19 polymorphisms on stiripentol administration in Japanese cases of Dravet syndrome. *Brain Dev.* 2015;37(2):243-9. Epub 2014/05/14.
- (4) Tomonoh Y, Deshimaru M, Araki K, Miyazaki Y, Arasaki T, Tanaka Y, Kitamura H, Mori F, Wakabayashi K, Yamashita S, Saito R, Itoh M, Uchida T, Yamada J, Migita K, Ueno S, Kitaura H, Kakita A, Lossin C, Takano Y, Hirose S. The kick-in system: a novel rapid knock-in strategy. *PLoS ONE.* 2014;9(2):e88549. Epub 2014/03/04.
- (5) Tomioka NH, Yasuda H, Miyamoto H, Hatayama M, Morimura N, Matsumoto Y, Suzuki T, Odagawa M, Odaka YS, Iwayama Y, Won Um J, Ko J, Inoue Y, Kaneko S, Hirose S, Yamada K, Yoshikawa T, Yamakawa K, Aruga J. *Elfn1* recruits presynaptic mGluR7 in trans and its loss results in seizures. *Nat Commun.* 2014;5:4501. Epub 2014/07/23.
- (6) 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;82(6):482-90.
- (7) Sasaki M, Ishii A, Saito Y, Hirose S. Intermediate form between alternating hemiplegia of childhood and rapid-onset dystonia-parkinsonism. *Mov Disord.* 2014;29(1):153-4.
- (8) Koyama S, Mori M, Kanamaru S, Sazawa T, Miyazaki A, Terai H, Hirose S. Obesity attenuates D2 autoreceptor-mediated inhibition of putative ventral tegmental area dopaminergic neurons. *Physiol Rep.* 2014;2(5):e12004.
- (9) Jingami N, Matsumoto R, Ito H, Ishii A, Ihara Y, Hirose S, Ikeda A, Takahashi R. A novel SCN1A mutation in a cytoplasmic loop in intractable juvenile myoclonic epilepsy without febrile seizures. *Epileptic Disord.* 2014;16(2):227-31.
- (10) Ishii A, Kanaumi T, Sohda M, Misumi Y, Zhang B, Kakinuma N, Haga Y, Watanabe K, Takeda S, Okada M, Ueno S, Kaneko S, Takashima S, Hirose S. Association of nonsense mutation in GABRG2 with abnormal trafficking of GABAA receptors in severe epilepsy. *Epilepsy Res.* 2014;108(3):420-32.
- (11) Hirose S. Mutant GABAA receptor subunits in genetic (idiopathic) epilepsy. *Prog Brain Res.* 2014;213:55-85.
- (12) Heinzen EL, Arzimanoglou A, Brashear A, Clapcote SJ, Gurrieri F, Goldstein DB, Johannesson SH, Mikati MA, Neville B, Nicole S, Ozelius LJ, Poulsen H, Schyns T, Sweadner KJ, van den Maagdenberg A, Vilsen B, for the ATPAWG, (Hirose S, et al). Distinct neurological

disorders with ATP1A3 mutations. Lancet Neurol. 2014;13(5):503-14.

#### 学会発表

- (1) 1. A Neonatal Case of Malignant migrating Partial Seizures in infancy. Sato T, Watanabe Y, Watanabe K, Yamashita M, Hashimoto K, Dateki S, Shirakawa T, Nakashima Y, Ihara Y, Ishii A, Hirose S, Moriuchi H. The 16th annual meeting of the infantile seizure society society (ISES 2014), Cappadocia, Turkey, 6/22-27, 2014
  - (2) A recurrent KCNT1 mutation in two sporadic cases with malignant migrating partial seizures in infancy. Okumura A, Ishii A, Shioda M, Kidokoro H, Sakauchi M, Shimada S, Shimizu T, Osawa M, Hirose S, Yamamaoto T, The 16th annual meeting of the infantile seizure society, Cappadocia, Turkey, 6/22-27, 2014
  - (3) ノロウイルス感染による低ナトリウム (Na)血症性脳症の脳波変化 藤田貴子、倉田佐和、川谷恵理、友納優子、井原由紀子、金海武志、井手口博、廣瀬伸一、安元佐和 第44回日本臨床神経生理学会 福岡 2014.11/19-21
  - (4) 脳波異常が認知行動面に影響を及ぼしていた Panayiotopoulos 症候群 (PS) の2例 井原由紀子、藤田貴子、川谷恵理、友納優子、金海武志、井手口博、廣瀬伸一、安元佐和 第44回日本臨床神経生理学会 福岡 2014.11/19-21
  - (5) PRRT2 遺伝子変異をみとめ乳幼児期に多彩なてんかん発作を認めた女児例 松下浩子、本田有衣子、玄菜梨、岡野創造、石井敦士、廣瀬伸一 第48回日本てんかん学会 東京 2014.10/2-10/3
  - (6) SCN1A 異常を有する3症例に対するスチリペントールの効果の検討 石原尚子、小川千香子、竹内智哉、廣瀬伸一、倉橋浩樹、夏目淳 第48回日本てんかん学会 東京 2014.10/2-10/3
  - (7) Inflammatory aspects of PCDH19-related epilepsy PCDH1 関連てんかんの免疫学的側面 日暮憲道、高橋幸利、鹿島田彩子、菅原祐介、佐久間啓、保科めぐみ、大府正治、友納優子、廣瀬伸一 第48回日本てんかん学会 東京 2014.10/2-10/3
  - (8) Phenotype of 20q 13.3 Microdeletion Including KCNQ2 and CHRNA4, Kurahashi H, Ishii A, Shimojima K, Yoshitomi S, Imai K, Imamura M, Seki Y, Shimizu T, Hirose S, Yamamoto T, Okumura A. 第48回日本てんかん学会 東京 2014.10/2-10/3
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)
1. 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. 稀少難治てんかん診療マニュアル. 2013:22-4.
- (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.

## 2. 実用新案登録

なし

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

研究分担者 柿田 明美 新潟大学脳研究所 教授

研究要旨

希少難治性てんかんのレジストリ構築に向け、難治てんかん患者のてんかん原性焦点脳組織に対する病理組織学的診断を行った。その対象組織は、全国各地のてんかんセンターで行われた外科手術によって摘出されたものであり、本事業が推進するレジストリ登録症例を含むものである。新規に病理診断した 80 例には、限局性皮質異形成 16 例など本事業が対象とする疾患群が多く含まれていた。病理診断は、希少難治性てんかん患者の病態を理解する上で重要であり、その情報を含む本事業レジストリは、対象患者の診療や治療、あるいは医療行政や研究のために重要なものになると考えられた。

A. 目的

希少難治性てんかん患者の多くは乳幼児期あるいは小児期に発症し、重度の発達障害に至ることから、適切な診療体制の普及と新規治療法の開発およびその予防が重要な課題となっている。本総合的研究の目的は、全国規模の遺伝子診断と病理診断をリンクさせた症例レジストリシステムを構築し、エビデンスを得て、診療・治療・ケアガイドラインの改定と策定を行うこと、行政に反映させること、および今後の研究推進を図ることにある。

本分担研究の目的は、本邦各地のてんかんセンターから送られてくる外科手術組織に対し、正確な病理組織診断を行うこと、ならびにその情報をレジストリに登録し、本研究事業を推進することにある。

B. 対象と方法

本研究事業開始時点からこれまでの 11 か月間に病理組織診断依頼を受けた 80 例を対象とした。ホルマリン固定パラフィン

包埋切片を作製し、hematoxylin-eosin 染色、Klüver-Barrera 染色、GFAP 免疫染色、Neu-N 免疫染色を全例に行い、また症例ごとに必要な追加染色を行った。

（倫理面への配慮）

本研究事業の内容を、新潟大学医学部倫理委員会に審査申請し、承認（番号 2032：平成 26 年 10 月 27 日付）の答申を得ている。組織診断の内容を本研究事業のデータベースに登録すること、複数の研究者がデータ利用することも事業内容に含んでいる。

新潟大学利益相反マネジメント委員会に臨床研究（本研究事業）に係る利益相反自己申告書を提出し、利益相反回避の必要がない旨、答申を得ている（平成 27 年 1 月 30 日付）。

C. 結果

対象症例の多くが乳幼児期あるいは小児期に発症例であった。病理組織学的に、本研究事業が対象とする疾患群：限局性皮質異形成 (FCD type IIa: 10 例、FCD type IIb:

6例)、結節性硬化症1例、片側巨脳症1例、視床下部過誤腫12例、異形成腫瘍(DNTなどの神経グリア混合性腫瘍)12例、海馬硬化症18例、Sturge-Weber症候群1例などと診断した。その他、分類困難な皮質形成異常を示す症例や、炎症、癍痕性脳症、血管奇形も認められた。

当該症例の組織診断情報を、データベースに登録するための手順や条件を検討した。

#### D. 考察

病理学的に診断が確定した症例数は順調に増え、本研究分担者が担当した症例は総数で800例を超えた。その多くは、本研究事業が対象疾患としている多くの疾患群である。病因論的にも多彩な像を示していた。

本事業では、まず臨床情報から症例登録される。その後、当該症例が手術され、組織診断がなされた場合、それを追加情報としてデータベースに登録されることになっている。そこで、症例の取り違いや重複をきたすことなく、正確な入力を行う必要がある。次年度にはこの手順を確立し、また効率的な登録業務を行う方法を検討する。

病理診断は、希少難治性てんかん患者の病態を理解する上で重要であり、その情報を含む本事業レジストリは、対象患者の診療や治療、あるいは医療行政や研究のために重要なものになると考えられた。

#### E. 結論

希少難治てんかんのレジストリ構築に向け、本研究事業開始後80例の新規手術症例を病理組織学的に診断した。それらは、限局性皮質異形成など、本研究事業が対象とする疾患群が多く認められた。

#### F. 研究発表

#### 論文発表

- 1) Kimura T, Kitaura H, Masuda H, Kameyama S, Saito Y, Otsuki T, Nakazawa A, Morota N, Yamamoto T, Iida K, Takahashi H, Kakita A. Characteristic p57/Kip2 immunoreactivity of balloon cells in focal cortical dysplasia. *Neuropathology*, in press
- 2) Fukasawa T, Kubota T, Negoro T, Maruyama S, Honda R, Saito Y, Ito M, Kakita A, Sugai K, Otsuki T, Natsume J, Watanabe K. Two siblings with cortical dysplasias: focal cortical dysplasia and hemimegalencephaly: clinicoencephalographic features. *Pediatr Int*, in press.
- 3) 柿田明美. ヒトてんかん病巣におけるグリア細胞の病理組織学的所見. *臨床神経* 2014; 54(12): 1155-1157.
- 4) 柿田明美. 小児てんかん原性病巣の外科病理. *脳発達* 2014; 46(6): 413-417.

#### 学会発表

- 1) Kitaura H, Shirozu H, Shimizu H, Sonoda M, Murakami H, Masuda H, Takahashi H, Kameyama S, Kakita A. Different mechanism of epileptogenesis in subiculum and dentate gyrus in mesial temporal lobe epilepsy: an in vitro optical imaging study of resected human hippocampus. *Society for Neuroscience*, 2014年11月.
- 2) 柿田明美. てんかん焦点の病理. 第48回日本てんかん学会. 2014年10月.
- 3) 園田真樹、北浦弘樹、伊藤陽祐、白水洋史、増田浩、柿田明美、亀山茂樹. 視床下部過誤腫の生検組織スライス標本を用いた生理学的・薬理学的研究. 第48回日

- 本てんかん学会. 2014年10月.
- 4) 伊藤陽祐、増田浩、白水洋史、村上博淳、園田真樹、亀山茂樹、北浦弘樹、高橋均、柿田明美. 視床下部過誤腫の生検組織スライス標本を用いた生理学的・薬理学的研究. 第48回日本てんかん学会. 2014年10月.
  - 5) 跡部真人, 須貝研司, 石山昭彦, 齋藤貴志, 齋藤義朗, 小牧宏文, 中川栄二, 佐々木征行, 高橋章夫, 大槻泰介, 伊藤雅之, 柿田明美. 限局性皮質形成異常によるてんかん患者の発作頻度の特徴について. 第56回日本小児神経学会. 2014年5月.
  - 6) 柿田明美. ヒトてんかん病巣におけるグリア細胞の病理組織学的所見. 第55回日本神経学会. 2014年5月.
  - 7) 北浦弘樹、園田真樹、清水宏、白水洋史、伊藤陽祐、増田浩、高橋均、亀山茂樹、柿田明美. 視床下部過誤腫におけるてんかん原性の *in vitro* 脳スライス標本を用いた検討. 第55回日本神経病理学会. 2014年6月.
  - 8) 古川絢子、柿田明美、千葉陽一、樋口善博、高橋均、亀山茂樹、島田厚良. 内側側頭葉てんかん患者の海馬硬化組織特異的な酸化損傷タンパクの同定. 第55回日本神経病理学会. 2014年6月.
  - 9) 塩谷彩子、大槻泰介、佐々木征行、佐藤典子、柿田明美、齊藤祐子. 内側側頭葉てんかんにおける臨床病理学的研究. 第55回日本神経病理学会. 2014年6月.
  - 10) 清水宏、花岡仁一、金村米博、山崎麻美、田澤立之、高橋均、柿田明美. *LICAM* 遺伝子変異を伴う伴性劣性遺伝性水頭症の胎児例. 第55回日本神経病理学会. 2014年6月.
- 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