

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

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、瘢痕性脳症、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

希少難治性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 invitro 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. L1CAM 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